

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Papel de los adhesivos biológicos en la anastomosis del tubo
digestivo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Irene Arjona Medina

Directores

Jesús Lago Oliver
Antonio J. Torres García

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**“PAPEL DE LOS ADHESIVOS BIOLÓGICOS EN LAS ANASTOMOSIS DEL
TUBO DIGESTIVO”**

TESIS DOCTORAL

IRENE ARJONA MEDINA

2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

“PAPEL DE LOS ADHESIVOS BIOLÓGICOS EN LAS ANASTOMOSIS DEL
TUBO DIGESTIVO”

TESIS DOCTORAL

IRENE ARJONA MEDINA

2012

Memoria que presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía Irene Arjona Medina
para la obtención del Grado de Doctor.

DIRECTORES:

DR. JESÚS LAGO OLIVER.

PROF. ANTONIO J. TORRES GARCÍA.

A mis padres, por todo lo que me han dado en esta vida, sobre todo su cariño y sus
sabios consejos.

A Raúl, mi marido, por su apoyo y estímulo constante, por todo el cariño y
paciencia que me ha ofrecido, y por estar siempre a mi lado. Sin él esta memoria
nunca hubiera visto la luz.

A mi hija, María, y al futuro bebé, que dan sentido a mi vida y que siempre están
en mi corazón con su amor.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero dar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que han participado en este trabajo, por el apoyo y la confianza que me han prestado de forma desinteresada.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Jesús Lago Oliver, quien además de transmitirme su vocación investigadora, me orientó, ayudó y estimuló constantemente y directamente en todos los aspectos de la tesis durante estos años. Agradecerle la plena confianza que siempre me ha demostrado, así como la dedicación y la atención que en todo momento me ha ofrecido.

Al profesor Antonio J. Torres García, por la buena acogida del estudio y su apoyo, así como por sus sugerencias e ideas de las que tanto provecho he sacado.

Al Dr. Fernando Turégano Fuentes, Mercedes Sanz Sánchez, Dolores Pérez Díaz, a mis compañeros, Jorge Martín, Ester García Almenta y Salvador Agudo por la confianza y la colaboración en este trabajo. Sin ellos, no hubiera podido llevarse a cabo.

ÍNDICE.

INDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	107
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	111
3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO:.....	112
3.2 OBJETIVO(S) DEL ESTUDIO.....	113
PRIMARIO.....	113
SECUNDARIOS.....	113
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	114
4.1 DESCRIPCION GENERAL.....	115
4. 2 VARIABLES DEL ESTUDIO.....	116
VARIABLE PRIMARIA.....	116
VARIABLES SECUNDARIAS.....	117
CONSIDERACIONES SOBRE LA VARIABLE PRIMARIA: FUGAS ANASTOMOTICAS DE TUBO DIGESTIVO (FISTULAS Y DEHISCENCIAS) ...	118
4. 3 MEDICAMENTO OBJETO DEL ESTUDIO.....	119
4. 4 POBLACION DEL ESTUDIO.....	120

4. 5 RANDOMIZACION.....	120
4. 6 CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD.....	121
<i>CRITERIOS DE INCLUSION</i>	121
<i>CRITERIOS DE EXCLUSION</i>	122
4. 7 CONSIDERACIONES ETICAS	123
5. RESULTADOS.	125
5.1 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	126
5.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	127
5.3 RESULTADOS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	128
5.4 RESULTADOS DEL ANÁLISIS BIVARIADO.....	134
5.5 RESUMEN DE RESULTADOS.	173
6. DISCUSIÓN.	176
7. CONCLUSIONES.	190
8. BIBLIOGRAFÍA.	192
9.RESUMEN EN INGLÉS.	217

1. INTRODUCCIÓN.

BIOLOGÍA Y PROCESO DE REPARACIÓN DE LAS HERIDAS.

Se conoce como proceso de *reparación de las heridas* al intento de los tejidos para restablecer la capacidad funcional y la estructura normales después de la lesión.

Por el contrario, la *regeneración* consiste en la restauración perfecta de la arquitectura tisular preexistente, sin la formación de cicatrices. Aunque es el proceso ideal, este sólo se observa durante el desarrollo embrionario, en organismos inferiores o en determinados compartimentos tisulares (p. ej. Hígado). Sin embargo, en las heridas de seres humanos adultos, se renuncia a la exactitud en aras de la velocidad de reparación. Todos los tejidos pasan por los mismos procesos y, para una mejor comprensión se dividen en etapas específicas, que aunque nosotros las ordenemos, se solapan tanto en el tiempo como en la actividad.

Cicatrización.

La respuesta inmediata a la lesión es un intento por limitar la extensión de la lesión y evitar nuevos daños, es lo que se conoce como *fase inflamatoria o reactiva*. La *fase proliferante o regenerativa o reparadora* consiste en un proceso de reparación con reepitelización, síntesis de matriz y neovascularización. La *fase final de maduración o remodelación* es un periodo de contracción de la cicatriz con formación de enlaces cruzados de colágeno, contracción y desaparición del edema. (1).

Fase inflamatoria.

Esta fase representa los esfuerzos de los tejidos para intentar limitar los daños *deteniendo la hemorragia*, sellando la superficie de la herida y suprimiendo cualquier tejido necrótico, restos extraños o bacterias presentes. Esta fase se caracteriza por *aumento de la permeabilidad* vascular, la migración de determinadas células hacia la herida por *quimiotaxis*, la secreción de citocinas y factores de crecimiento a la herida, y la activación de las células migratorias. (1).

Hemostasia e inflamación.

Debido al daño sufrido durante una lesión tisular, el colágeno subendotelial queda expuesto a las plaquetas, produciéndose la *agregación plaquetaria* y la *activación de la vía de la coagulación*.

Tras una vasoconstricción inicial intensa de las arteriolas y los capilares locales, se produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Al cese de la hemorragia contribuye el taponamiento de los capilares con eritrocitos y plaquetas, que se adhieren al endotelio capilar dañado. La exposición del colágeno de tipo IV y V favorece la agregación plaquetaria, ya que las plaquetas se adhieren a esas proteínas y se activan. Para el contacto inicial de las plaquetas y el colágeno se requiere la presencia del factor VIII de von Willebrand (FvW), una proteína heterodimérica sintetizada por los megacariocitos y las células endoteliales. La adhesión de las plaquetas al endotelio está mediada fundamentalmente por la interacción entre los receptores de glucoproteínas de gran afinidad y el receptor de la integrina GPIIb-IIIa (α IIb β 3). Además, las plaquetas expresan otros receptores de integrinas que median la unión directa del colágeno (α 2 β 1), la laminina (α 6 β 1), e indirectamente adhiriéndose a la fibronectina unida a la matriz subendotelial (α 5 β 1), la vitronectina (α v β 3) y otros ligandos. (1).

Aumento de la permeabilidad vascular.

La adhesión provoca cambios en la configuración de las plaquetas; pone en marcha las vías intracelulares de transducción de señales que activan las plaquetas y liberan proteínas con actividad biológica. Los gránulos α de las plaquetas son organelas de almacenamiento que contienen factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante (TGF)- β , factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF)-1, fibronectina, fibrinógeno, trombospondina y FvW. Los cuerpos densos contienen aminas vasoactivas, como la serotonina, que producen vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular. Los mastocitos que se adhieren a la superficie endotelial liberan histamina y serotonina, que modifican la permeabilidad de las células endoteliales e inducen la salida del plasma del espacio intravascular al compartimiento extravascular. La cascada de la coagulación se inicia a través de las vías intrínseca y extrínseca. Cuando se activan las plaquetas, los fosfolípidos de la membrana se unen al factor V de la coagulación, permitiendo la interacción con el factor X de la coagulación. Se activa la protrombinasa unida a la membrana, lo que potencia exponencialmente la síntesis de trombina. La propia trombina activa las plaquetas y cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina. Las hebras de fibrina atrapan los eritrocitos, formando el coágulo, y sellan la herida. La estructura reticular que se forma constituirá el armazón para las células endoteliales, las células inflamatorias y los fibroblastos. También colaboran a la agregación plaquetaria y la vasoconstricción el tromboxano A₂ y la prostaglandina F₂ α .

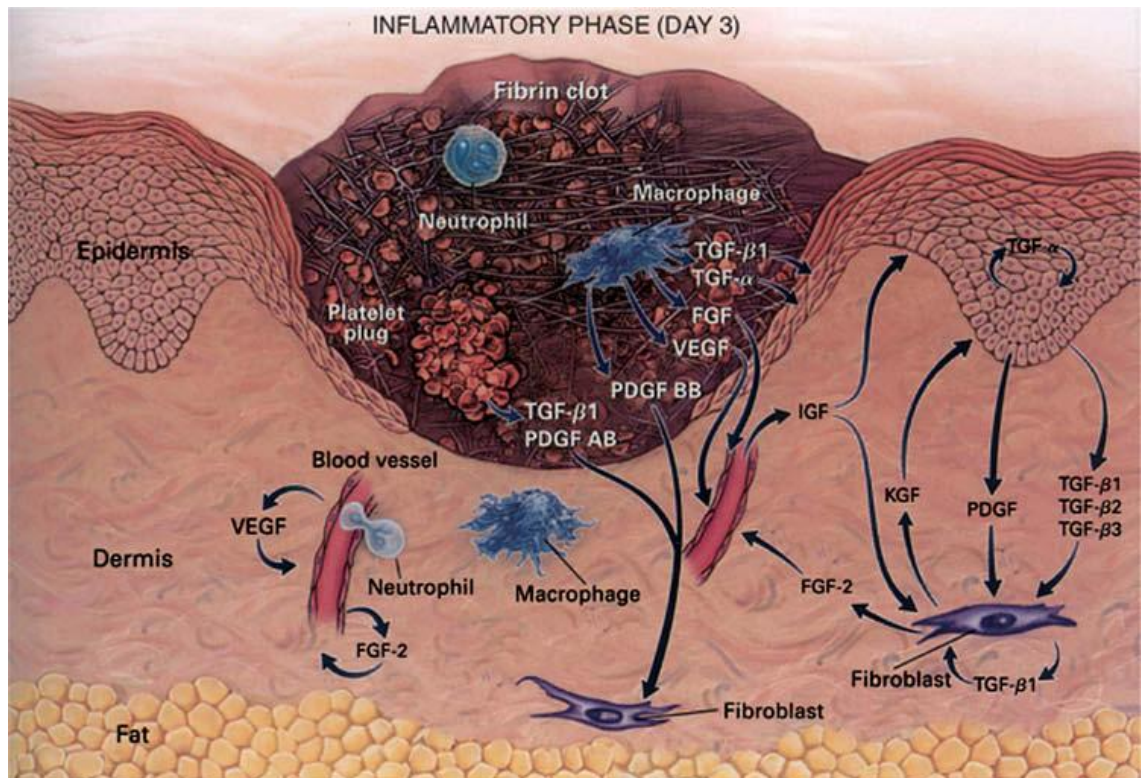


Fig 2. Fase inflamatoria. Día 3 de cicatrización. (2).

Migración de leucocitos y quimiotaxis.

Estrechas adherencias se establecen entre leucocitos, integrinas (receptores celulares superficiales) y moléculas de adhesión intercelular en la superficie endotelial (3). La migración celular desde la superficie endotelial al espacio extravascular está mediada por numerosos factores químicos, conociéndose el proceso como quimiotaxis. Los agentes quimiotáxicos incluyen: factores del complemento, histamina, productos bacterianos, prostaglandinas, leucotrienos y factores de crecimiento. Estas sustancias atraen neutrófilos, macrófagos y linfocitos al lugar de la inflamación.

Neutrófilos.

Son el primer tipo de leucocitos que participan en la cicatrización. La liberación de histamina y serotonina incrementa la permeabilidad vascular del lecho capilar. Estimulados por prostaglandinas, factores del complemento, IL-1, factor de necrosis tumoral α , TGF- β , PF4, y productos bacterianos, los neutrófilos llegan al lugar de la herida durante las primeras 24-48 horas. En este momento, los neutrófilos suponen el 50% de las células presentes en la cicatrización. Su función primaria es defensiva contra las bacterias y por otra parte eliminar los restos necróticos.

Cuando los neutrófilos inician su migración liberan a la matriz extracelular (MEC) el contenido de sus lisozimas y enzimas como la elastasa y otras proteasas. La combinación de la vasodilatación intensa y el aumento de la permeabilidad vascular da lugar a los signos clínicos de la inflamación: rubor, tumor, calor y dolor.

Tras la migración de los PMN a la herida se produce su activación funcional, lo que puede inducir una mayor expresión de antígenos superficiales celulares, un aumento de la citotoxicidad o un incremento de la producción y la liberación de las citocinas. Estos neutrófilos activados eliminan restos necróticos, materias extrañas y bacterias. Los neutrófilos estimulados generan radicales de oxígeno libre. Estos radicales y las reacciones que originan dan lugar a radicales muy potentes con propiedades bactericidas, pero también tóxicos para los neutrófilos y los tejidos viables vecinos.

La migración de los polimorfonucleares se detiene una vez que se ha controlado la contaminación de la herida, normalmente a los pocos días de producirse la lesión. Estos no sobreviven más allá de 24 horas. Transcurridas 24-48 horas, las células que predominan en la hendidura de la herida son los mononucleares. Si persiste la contaminación o se produce la infección secundaria, se mantiene un flujo sostenido de neutrófilos hacia la herida por la activación ininterrumpida del

sistema del complemento y otras vías. La prolongación de la inflamación no tiene efecto beneficioso, debido a la destrucción del tejido normal, la progresión hacia la necrosis tisular, la formación de abscesos e infecciones sistémicas. Los polimorfonucleares no son esenciales en el proceso de cicatrización, ya que los macrófagos pueden desempeñar su papel en la fagocitosis y la defensa antibacteriana.

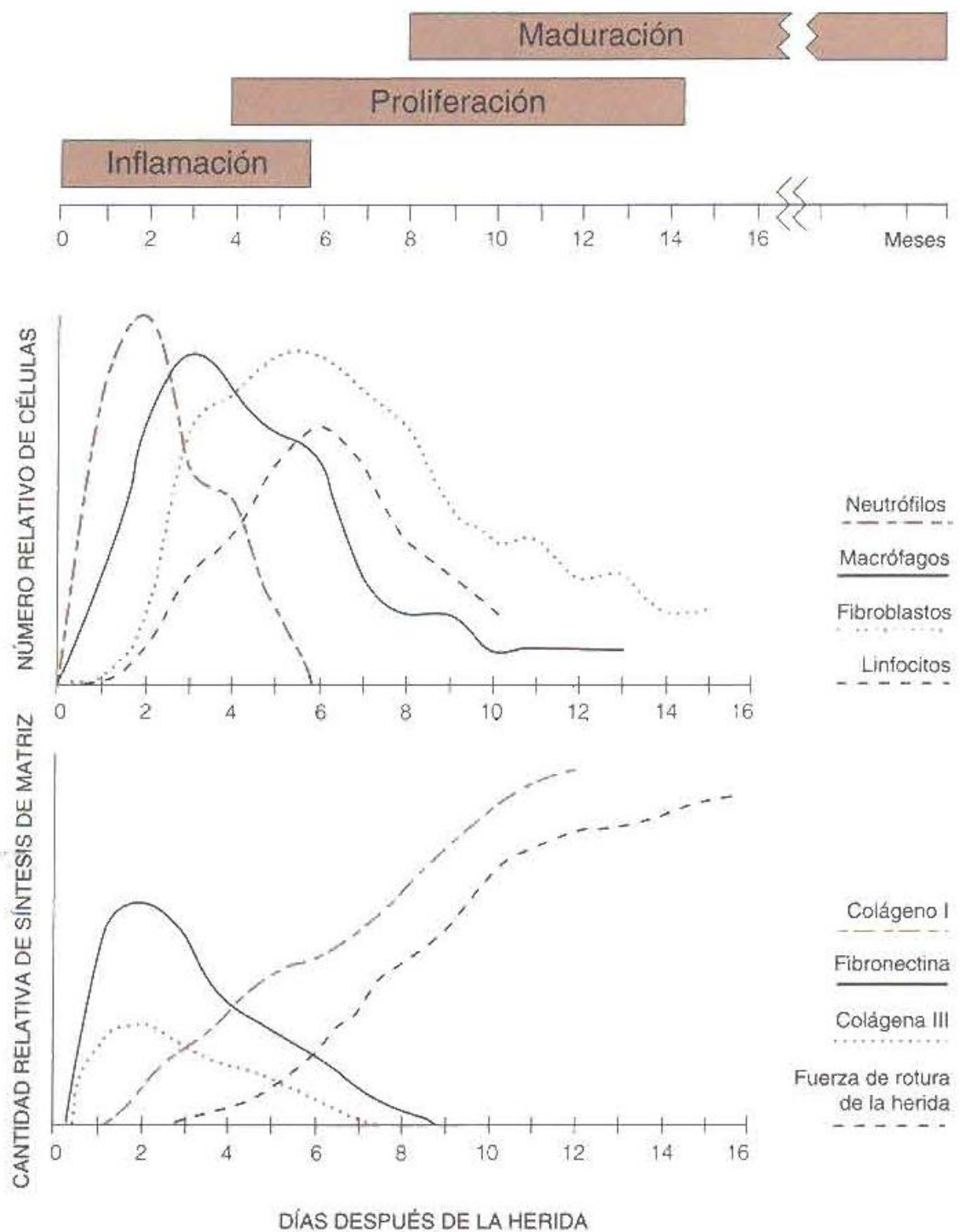


Fig 3. Evolución cronológica de participación celular y productos en cicatrización. En fase inflamatoria predominan los neutrófilos y macrófagos. Los linfocitos aparecen después y alcanzan el pico máximo en el día 7. Los fibroblastos predominan en la fase de proliferación [15].

Macrófagos.

A las 48-96 horas la célula predominante es el macrófago (3). Derivados de los monocitos circulantes, los macrófagos son las verdaderas células importantes en el proceso de cicatrización, ya que se encargan de coordinar la liberación de las citocinas y de estimular muchos de los procesos de cicatrización. Los macrófagos aparecen en la herida cuando desaparecen los neutrófilos. Inducen la apoptosis de polimorfonucleares.

Los factores quimiotácticos específicos de los monocitos son los productos bacterianos, los productos de degradación del complemento, la trombina, la fibronectina, el colágeno, TGF- β y GDF-BB. También favorece la quimiotaxis la interacción entre los receptores de integrinas de la superficie de los monocitos y las proteínas de la matriz extracelular.

Los macrófagos, participan en el desbridamiento de la herida por medio de la fagocitosis y contribuyen al estasis microbiano, mediante la síntesis del radical oxígeno y óxido nítrico.

La principal función de los macrófagos es la activación e incorporación de otras células por la vía de mediadores como citocinas y factores de crecimiento, y también en forma directa por interacción entre célula y moléculas de adherencia intercelular.

Mediante la liberación de mediadores como TGF- β , factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF), factor de crecimiento epitelial (EGF), y lactato, los macrófagos regulan la proliferación celular, la síntesis de la matriz y la angiogénesis. (4).

Asimismo, desempeñan una función importante en la regulación de la angiogénesis y el depósito y la remodelación de la matriz.

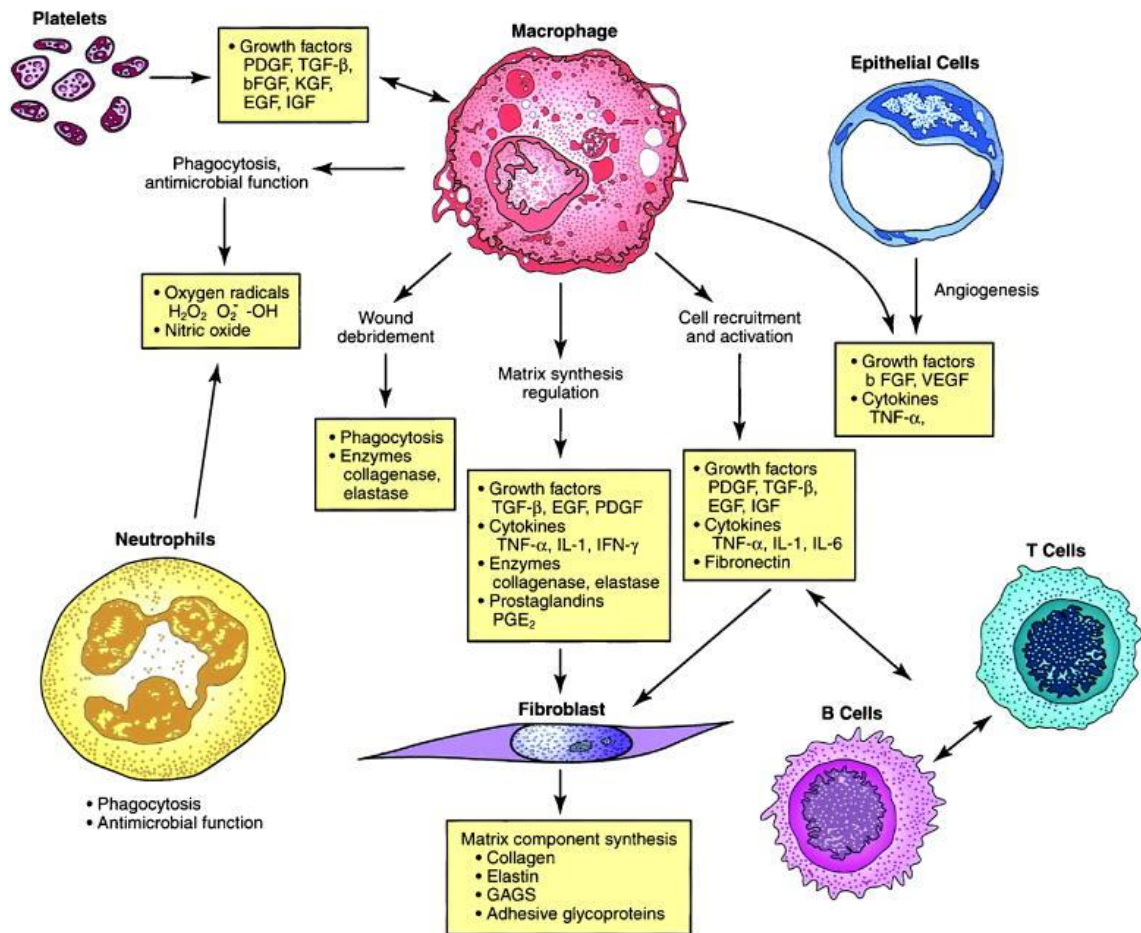


Fig 4. Papel esencial que desempeñan los macrófagos. bFGF, factor básico de crecimiento fibroblástico; EGF, factor de crecimiento epidérmico; GAG, glucosaminoglucanos; H_2O_2 , peróxido de hidrógeno; IFN- γ , interferón gamma; IGF-1, factor 1 de crecimiento parecido a la insulina; IL, interleucina; KGF, factor de crecimiento de los queratinocitos; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PGE₂, prostaglandina E₂; TGF- β , factor beta de crecimiento transformante; TNF- α , factor alfa de necrosis tumoral; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular (5).

Linfocitos.

Los linfocitos T constituyen otra población de células inflamatorias/inmunitarias que invaden de manera rutinaria la herida. Menos numerosos que los macrófagos, alcanzan sus cifras máximas alrededor de una semana después de la lesión y en

realidad son un puente en la transición de la fase inflamatoria a la fase proliferativa de la cicatrización.

La función de los linfocitos T en la cicatrización no está definida por completo. Múltiples hipótesis sostienen que los linfocitos T tienen una participación activa en la modulación del ambiente de la herida. El agotamiento de la mayor parte de los linfocitos T de la herida disminuye la fuerza y el contenido de colágeno de la misma, en tanto que la supresión selectiva del subgrupo supresor CD8 de linfocitos T incrementa la cicatrización de la herida. Sin embargo, el agotamiento del subgrupo colaborador CD4 no tiene efecto. Los linfocitos también ejercen un efecto de disminución en la síntesis de colágeno por fibroblastos mediante interferón gamma (IFN- γ), TNF- α e IL-1 relacionados con la célula.

Fase de proliferación.

La fase proliferativa es la segunda fase de la cicatrización de heridas y en general abarca de los días 4 a 12. Durante ella la continuidad del tejido se restablece. Esta fase se caracteriza por la formación de un tejido de granulación, constituido por un lecho capilar, fibroblastos, macrófagos, una malla laxa de colágeno, fibronectina y ácido hialurónico. Los fibroblastos y las células endoteliales son las últimas poblaciones celulares que infiltran la herida en cicatrización y el factor quimiotáctico más potente para fibroblastos es el PDGF.

Tras una lesión, los fibroblastos son quimioatraídos hacia el foco inflamatorio. Tras penetrar en el ambiente de la herida, los fibroblastos reclutados necesitan proliferar primero y luego activarse para realizar su principal función de síntesis y remodelación de la matriz. Esta acción está mediada en especial por las citocinas y los factores de crecimiento que los macrófagos y plaquetas de la herida liberan. (4). Los fibroblastos pueden estimular su replicación por un mecanismo autocrino que consiste en la liberación de FGF-2. Los fibroblastos necesitan factores de crecimiento para proliferar, pero no para sobrevivir.

La función primordial de los fibroblastos consiste en sintetizar colágeno. La demora observada entre una lesión y la aparición del colágeno en una herida que cicatriza se debe al tiempo que necesitan las células mesenquimatosas indiferenciadas para diferenciarse en fibroblastos muy especializados. Este período se denomina *fase de retraso de la cicatrización*.

Las *células endoteliales* proliferan de forma extensa durante esta fase de cicatrización. Estas células participan en la formación de nuevos capilares (angiogénesis), un proceso esencial para el éxito de la cicatrización de la herida. Las células endoteliales migran de vénulas intactas cerca de la herida. Su migración, replicación y nueva formación de túbulos capilares están influidas por citocinas y factores de crecimiento como $\text{TNF-}\alpha$, $\text{TGF-}\beta$ y VEGF. Aunque muchas células producen VEGF, los macrófagos representan una fuente mayor en la herida en cicatrización y en las células endoteliales se localizan en específico receptores de VEGF.

Matriz extracelular.

La matriz extracelular estabiliza la estructura física de los tejidos, pero también desempeña un papel activo y complejo de regulación del comportamiento de las células que entran en contacto con ella. Las células presentes en su interior fabrican los componentes macrocelulares:

- a. Glucosaminoglucanos (GAG), o cadenas de polisacáridos que habitualmente están unidas por enlaces covalentes a proteínas formando proteoglucanos.
- b. Proteínas fibrosas, como colágeno, elastina, fibronectina y laminina.

Las moléculas de proteoglucanos forman una “sustancia fundamental” parecida a un gel. Este gel está muy hidratado, lo que permite a la matriz soportar las fuerzas de compresión y al mismo tiempo la rápida difusión de nutrientes, metabolitos y

hormonas entre la sangre y las células de los tejidos. Las fibras de colágeno presentes organizan y refuerzan la matriz, mientras que las fibras de elastina le confieren elasticidad y las proteínas matriciales cumplen funciones adhesivas.

La matriz provisional constituye un andamio para la migración celular y está compuesta por fibrina, fibrinógeno, fibronectina y vitronectina. A continuación se sintetizan los GAG y los proteoglucanos, que proporcionan la base para un nuevo depósito y remodelación de la matriz. El resultado final es el colágeno, que constituye la proteína predominante en las cicatrices. Unas proteínas adhesivas, como la fibrina y la fibronectina, se encargan del anclaje a la matriz extracelular mediante la unión a los receptores de integrinas presentes en la superficie celular.

Los factores de crecimiento estimulan los fibroblastos, regulando al alza la expresión de los receptores de integrinas y facilitando las interacciones entre las células y la matriz.

Síntesis de colágeno.

El colágeno, tiene una función crítica en el proceso de cicatrización. La molécula de colágeno es rica en prolina y glicina, y forma una estructura alargada, rígida, helicoidal de tres hebras, compuesta por tres cadenas polipeptídicas de colágeno α que se enrollan entre sí en una superespiral parecida a una cuerda. Existen al menos 20 tipos de esta molécula. Los de mayor interés para la reparación de las heridas son los tipos I y III. El tipo I es la principal variante del colágeno en la piel y los huesos. El tipo III es el más abundante en las fases iniciales de la cicatrización.

Las cadenas polipeptídicas del colágeno se sintetizan en unos ribosomas unidos a la membrana y pasan a la luz del retículo endoplásmico en forma de cadenas proalfa. En el interior del RE, algunas de las prolinas y las lisinas experimentan una hidroxilación y forman la hidroxiprolina e hidroxilisina. La hidroxilación da lugar a la espiral estable de tres hebras, gracias a la formación de enlaces hidrógeno entre las cadenas. A continuación, la cadena proalfa se combina con

otras dos para formar el procolágeno, que es una molécula helicoidal de tres hebras unidas por enlaces hidrógeno.

Unas proteasas específicas, secretadas a la matriz extracelular, escinden los polipéptidos de las moléculas de procolágeno y forman monómeros de colágeno. Estos monómeros se juntan y forman fibrillas de colágeno en la matriz extracelular, dirigidos por la tendencia del colágeno a autoensamblarse. Los residuos de lisina forman enlaces covalentes que confieren resistencia a la tracción.

En la síntesis del colágeno pueden influir muchos factores. La vitamina C, TGF- β , IGF-1 e IGF-2 incrementan la síntesis de colágeno. IFN- γ reduce la síntesis de ARNm del procolágeno de tipo I, y los glucocorticoides inhiben la transcripción del gen del procolágeno, reduciendo la síntesis de colágeno.

Síntesis de proteoglucanos.

Los glucosaminoglucanos son cadenas de polisacáridos sin ramificar formados por unidades repetidas de disacáridos. Rara vez se encuentran libres y se acoplan con proteínas para formar *proteoglucanos*. La cadena polisacárida está compuesta por unidades de disacáridos repetidas, constituidas por ácido glucurónico o idurónico y una hexosamina, que suele estar sulfatada.

Los proteoglucanos intervienen en la señalización química, uniéndose a diferentes moléculas señalizadoras secretadas, como los factores de crecimiento, y modulando su actividad señalizadora. Los proteoglucanos pueden unirse también a otras proteínas secretadas, como proteasas e inhibidores de proteasas. De este modo, los proteoglucanos pueden regular estas proteínas:

- a. Inmovilizándolas y restringiendo su margen de actuación.

- b. Formando una reserva de la proteína para su liberación tardía.
- c. Alterando la proteína para una presentación más eficaz a los receptores superficiales celulares.
- d. Prolongando el efecto de la proteína al protegerla de la degradación.
- e. Bloqueando la actividad de la proteína.

Maduración y remodelación.

La maduración y la remodelación de la cicatriz se inician durante la fase fibroplástica y se caracterizan por una reorganización del colágeno sintetizado con anterioridad. El colágeno se cataboliza mediante metaloproteinasas de matriz y el contenido neto de colágeno de la herida es el resultado de un equilibrio entre la colagenólisis y la síntesis de colágeno. Ocurre un cambio neto hacia la síntesis de colágeno y por último al restablecimiento de la matriz extracelular compuesta de una cicatriz rica en colágeno hasta cierto punto celular.

Tanto la cantidad como la calidad del colágeno recién depositado determinan la fuerza y la integridad mecánica de una herida reciente. El depósito de matriz en el sitio de la herida sigue un patrón característico: la fibronectina y el colágeno tipo III constituyen la estructura temprana de la matriz; los glucosaminoglucanos y los proteoglucanos representan los siguientes componentes importantes de la matriz, y el colágeno tipo I es la matriz final.

Ocurre un recambio constante de colágeno en la matriz extracelular, tanto en la herida en cicatrización como durante la homeostasia tisular normal. La colagenólisis se debe a la actividad de colagenasa, una clase de metaloproteína de matriz que requiere activarse. Tanto la síntesis como la lisis de colágeno están controladas de modo estricto por citocinas y factores de crecimiento. Este

equilibrio entre el depósito y la degradación de colágeno es el determinante final de la fuerza y la integridad de la herida.

Epitelización.

En tanto la integridad y la fuerza del tejido se restablecen, también la barrera externa debe hacerlo. Este proceso se caracteriza por proliferación y la migración de células epiteliales adyacentes a la herida. El proceso se inicia a partir del primer día de la lesión y se observa como un engrosamiento de la epidermis en el borde de la herida. Las células basales marginales del borde de la herida pierden sus inserciones firmes a la dermis subyacente, crecen y comienzan a migrar a través de la superficie de la matriz provisional. Las células basales fijas en una zona cercana al borde de corte experimentan una serie de divisiones mitóticas rápidas y parecen migrar moviéndose una sobre otra en forma de saltos hasta recubrir el defecto.

Aunque los estímulos para la nueva epitelización aún no se definen por completo, al parecer el proceso es mediado por una combinación de pérdida de la inhibición por contacto, exposición a constituyentes de la matriz extracelular –en especial fibronectina- y citocinas elaboradas por células mononucleares inmunitarias. Se demostró que en particular el EGF, el TGF- β , el factor de crecimiento de fibroblastos básicos, el PDGF y el IGF-1 promueven la epitelización.

Factores de crecimiento en la cicatrización normal.

Los factores de crecimiento y las citocinas son polipéptidos que se producen tanto en tejido normal como lesionado y que estimulan la migración, la proliferación y la función celulares.

Cicatrización en tubo gastrointestinal.

La cicatrización de heridas GI de espesor total se inicia con la reaposición quirúrgica manual o mecánica de los segmentos intestinales, que suele ser el primer paso en el proceso de reparación. Se utilizan fundamentalmente grapas o suturas. El defecto de cicatrización origina dehiscencia, escapes y fístulas, que conllevan una morbilidad y una mortalidad importantes. Por el contrario, la cicatrización excesiva puede originar problemas de estenosis. La reparación de la continuidad GI es vital para reanudar las funciones motoras, de absorción y de barrera.

Las características anatómicas macroscópicas del tracto GI son muy constantes en casi toda su longitud. En la luz, el epitelio está apoyado por la lámina propia y la muscularis mucosa subyacente. La mucosa se encuentra de forma radial y circunferencial fuera de estas capas, y está constituida por fibras colagenosas y elásticas abundantes, y apoya estructuras tanto neurales como vasculares. Hacia la superficie peritoneal del intestino se encuentran las capas interna y muscular externa, y por último una extensión peritoneal, la serosa. *La submucosa es la capa que confiere la mayor fuerza de tensión y capacidad de mantener la sutura.* Además, la cicatrización de la serosa es esencial para la rápida formación de un sello hermético en el lado luminal del intestino. *Las altísimas tasas de fracasos anastomóticos que se observan en segmentos intestinales que son extraperitoneales y carecen de serosa (esófago y recto) destacan la importancia de la serosa.*

La secuencia de cicatrización en las lesiones del tubo GI es similar a la que se produce en las heridas cutáneas, ya comentado antes. Sin embargo, se aprecian algunas diferencias importantes.

		<i>Tubo GI</i>	<i>Piel</i>
Ambiente de la herida	pH	Varía en la totalidad del tubo GI según las excreciones exocrinas locales	Suele ser constante excepto durante sepsis o infección local
	Microorganismos	Aerobios y anaerobios, en especial en colon y recto; problemáticos si contaminan la cavidad peritoneal	Los comensales de la piel rara vez causan problemas; la infección suele resultar de contaminación exógena o diseminación hematógena
	Fuerza de desgarro	El tránsito del volumen intraluminal y la peristalsis ejercen fuerzas de separación en la anastomosis	Los movimientos esqueléticos pueden forzar la línea de sutura pero el dolor suele actuar como un mecanismo protector que evita el movimiento excesivo
	Oxigenación tisular	Dependiente del aporte vascular intacto y la formación de neocapilares	Transporte circulatorio de oxígeno así como difusión
Síntesis de colágeno	Tipo de célula	Fibroblastos y células de músculo liso	Fibroblastos
	Latirógenos	La D-penicilamina no tiene efecto en el enlace cruzado de colágeno	Inhibición importante del enlace cruzado con disminución de la fuerza de la herida
	Esteroides	Existen evidencias contradictorias acerca de su efecto negativo en la cicatrización GI; el incremento de abscesos en la línea anastomótica puede tener una función importante	Descenso significativo de la acumulación de colágeno
Actividad de collagenasa		Incremento de su presencia en la totalidad del tubo GI después de transección y reanastomosis; durante la sepsis el exceso de enzima puede promover la dehiscencia al disminuir la capacidad del tejido para sostener suturas	No tiene una función importante en heridas cutáneas
Fuerza de la herida		Recuperación rápida a nivel preoperatorio	Menos rápida que en el tejido GI
Formación de cicatriz	Edad	Se observa cicatrización definitiva en sitios de heridas fetales	En el feto suele curar sin formación de cicatriz

Cuadro 1. Comparación de la cicatrización de heridas en el tubo gastrointestinal y la piel (5).

La *integridad* temprana de la *anastomosis depende* de la formación de un *sello de fibrina en el lado seroso*, que logra la hermeticidad, y de la capacidad de la pared intestinal para sostener suturas, en particular la *capa submucosa*.

La fuerza marginal disminuye de manera importante durante la primera semana a causa de colagenólisis temprana y notable. La lisis de colágeno se efectúa mediante colagenasa derivada de neutrófilos, macrófagos y bacterias intraluminales. La actividad de colagenasa se presenta temprano en el proceso de cicatrización y el catabolismo de colágeno excede con mucho la síntesis del mismo durante los primeros tres a cinco días. La integridad de la anastomosis representa el equilibrio entre la lisis de colágeno, que ocurre en los primeros días, y la síntesis del mismo, cuyo inicio demora unos cuantos días. La colagenasa se expresa después de la lesión en todos los segmentos del tubo gastrointestinal pero es mucho más notable en el colon que en el intestino delgado. La síntesis de colágeno del tubo gastrointestinal la realizan tanto los fibroblastos como las células de músculo liso. Los fibroblastos del colon producen mayores cantidades de colágeno que los de la piel, lo que refleja características fenotípicas diferentes y respuestas distintas a citocinas y factores de crecimiento entre estas diversas poblaciones de fibroblastos. La fuerza final de la anastomosis no siempre se relaciona con la cantidad absoluta de colágeno y es posible que la estructura y la disposición de la matriz de colágeno sean más importantes.



Fig 6. Diagrama del concepto de cicatrización de heridas gastrointestinales como un equilibrio entre la síntesis de colágeno y la colagenólisis. Cualquier factor que altera el equilibrio puede prolongar o exacerbar el período “débil”, en el que la colagenólisis excede la síntesis de colágeno(5).

ANASTOMOSIS INTESTINALES. GENERALIDADES.

La meta de una anastomosis es proporcionar un cierre hermético entre los órganos que se unen. Para alcanzar estos objetivos hay que buscar una serie de parámetros definidos:

- ✓ Colocación de suficiente número de puntos poco separados.
- ✓ Poner frente a frente las superficies serosas para formar una unión sólida lo más rápido posible.
- ✓ Cohibir la hemorragia de la pared intestinal de forma muy precisa.
- ✓ Aproximar los bordes seccionados para evitar la estenosis cicatricial.
- ✓ Evitar la tensión en la línea de sutura.
- ✓ Comprobar buena irrigación en los segmentos que anastomosamos.

Casi todos los tejidos del tubo digestivo son similares en sus planos: mucoso, submucoso, muscular y seroso, por tal circunstancia, la sutura debería ser en todos los niveles idéntica. Desde los tiempos de Halsted, se ha insistido que *la submucosa es el elemento más sólido de la pared intestinal en la confección de una sutura*. Efectivamente, este plano es una lámina consistente formada por abundante tejido conjuntivo muy bien irrigado, a diferencia de la mucosa que es frágil, sin consistencia para la sutura. (6).

La capa muscular es otra de las capas que presentan resistencia, sin embargo su grosor no es similar en todo el tracto digestivo por lo que algunos segmentos son fáciles de suturar y otros más difíciles. El estómago es el órgano ideal para realizar suturas porque su muscular tiene un considerable espesor.

El duodeno es más difícil de suturar, su musculatura es delgada y como se encuentra fijado al retroperitoneo la tensión que puede utilizarse en los puntos, tiende a dilacerar las capas. (6).

El intestino delgado de manera similar al duodeno tiene una muscular muy delgada pero una enorme diferencia es que las anastomosis y suturas casi nunca quedan tirantes por su movilidad, aquí puede surgir el problema de la estenosis. El colon tiene buena resistencia a la sutura, salvo que esté adelgazado por dilatación. Hay dos órganos que presentan deficiencias estructurales importantes para ser suturados: el *esófago* y el *recto* retroperitoneal, ya que *carecen de revestimiento seroso* lo que impide una buena resistencia en la toma seromuscular. (6).

Las suturas intestinales son de dos tipos fundamentales:

- Continuas: toda la sutura se realiza con un único hilo.
- Interrumpidas.

Ambas pueden ser realizadas de tres formas: con toma total de la pared, seromuscular y extramucoso. Estas dos últimas son también llamada de tipo invaginante porque tratan de enterrar la mucosa y obtener contacto sólo del plano seromuscular.

Para mantener unidos durante este tiempo los cabos anastomóticos, pueden utilizarse las siguientes suturas:

- a) Suturas inólicas.
- b) Suturas mecánicas.
- c) Suturas aninólicas.

SUTURAS INÓTICAS.

Es decir, con hilos. Existe una gran variedad de anastomosis inóticas. Describiremos someramente las más utilizadas.

Anastomosis en doble plano.

Desde que Billroth inicia la cirugía mayor abdominal, una idea imperativa ha guiado al cirujano de evitar cualquier solución de continuidad del tracto digestivo. La sutura o anastomosis debía ser: “*impermeable*”, para evitar la salida del contenido de la luz esofagogastrointestinal con la subsiguiente infección, y “*sólida*”, capaz de resistir a las tracciones y distensiones inherentes a la presión de los gases, líquidos y heces, así como a la acción de los movimientos peristálticos. (6).

Para lograr impermeabilidad absoluta y la mayor solidez, la anastomosis con sutura doble o en biplano parecía la más adecuada. La sutura en doble plano asegura una hemostasia perfecta, impermeabilidad y gran solidez, pero a costa de realizar una anastomosis invertida, con mayor riesgo de isquemia y estenosis.

Anastomosis monoplaneo.

Para obviar los problemas que acompañan a la sutura en biplano se ideó esta técnica fundamentalmente defendida por la escuela francesa a mediados del siglo XX. (6). Sus objetivos son: evitar las grandes inversiones, sin rodetes que propicien la estenosis, y permitir que los vasos alcancen y atraviesen la anastomosis evitándose así la isquemia de ésta. Es evidente que para conseguir estos objetivos la sutura monoplaneo ha de hacerse preferentemente con puntos entrecortados y con una técnica depurada. Los puntos pueden ser extramucosos o totales, en cuyo caso se produce un pequeño grado de invaginación. Para Leslie y Steel la anastomosis serosubmucosa con puntos sueltos constituye sin duda alguna la técnica estándar de elección.

En el año 2000, Buch efectúa un estudio comparativo entre sutura biplano frente a monoplaneo llegando a la conclusión que la monoplaneo serosubmucosa realizada

con sutura continua de polipropileno es más barata, acortando el tiempo operatorio y presentando resultados idénticos a la anastomosis biplano. (6).

Anastomosis evertidas.

Ante los inconvenientes de la sutura biplano se idearon una serie de técnicas para obviar sus problemas. La primera de todas ellas es la ya comentada sutura monoplano; el segundo proceder que cronológicamente se idea es la sutura o anastomosis evertida, cuyo máximo defensor fue Ravitch y los cirujanos de la escuela norteamericana hacia finales de la década de 1960 (1964-1970) (6). La sutura evertida consiste en efectuar una anastomosis con puntos sueltos seroserosos o totales en U, evertiendo la mucosa para que ésta confronte perfectamente.

Con este tipo de anastomosis se pretende no sólo impedir las estenosis postoperatorias, sino también facilitar la irrigación de los cabos anastomóticos al realizar la anastomosis con puntos sueltos y sin inversión alguna. Además, al poner en contacto ambas mucosas se facilitaría la reepitelización de la zona anastomótica, consiguiéndose una restitution ad integrum más precoz y sin apenas reacción inflamatoria. (6).

A pesar de la controversia entre las diferentes técnicas de anastomosis, lo que está claro es que las suturas continuas o con puntos entrecortados deben siempre anclarse en la submucosa, que es la capa más resistente de la pared intestinal, y es el lugar de síntesis de la colágena. La sutura monoplano y con hilos monofilamento, que producen una reacción inflamatoria textural mínima, parece la más recomendable. A pesar de esto, existen muchos trabajos que demuestran que la cicatrización se produce igual en las anastomosis clásicas en biplano que en las efectuadas mediante suturas mecánicas.

ANASTOMOSIS MECÁNICAS.

Es decir, con grapas. El fundamento del empleo de los aparatos mecánicos de sutura se basa en el principio de sustituir la sutura manual por la máquina de coser. Puesto que cada sutura del aparato digestivo se descompone en un número determinado de maniobras aisladas idénticas, es evidente que una mayor exactitud y uniformidad puede conseguirse mediante una máquina automática que, actuando más rápidamente, acorte el tiempo operatorio, lo que redundará en beneficio del paciente. Este proceder es también mucho más cómodo para el cirujano (6).

Fue Hült, de Budapest, el primero que inventó una máquina de coser automática. Ser perfeccionó empleándose fundamentalmente en cirugía gastrointestinal, gracias a los trabajos de Von Petz (1921) y Friedrich (6).

Los aparatos de sutura mecánica tanto lineales UTL como circulares fueron desarrollados en The Scientific Research Institute for Experimental Surgical Apparatus and Instruments, de Moscú, dirigido por Androsov en 1960. Veinte años más tarde serían reinventados y perfeccionados por Ravitch y Steichen en la US Surgical Corporation and ILS- Ethicon INC (6).

Tanto los aparatos rusos reutilizables como los americanos de un solo uso permiten realizar todo tipo de anastomosis con rapidez, limpieza y hermetismo, impidiendo por completo la salida del contenido esofagogastrointestinal, por lo que puede hablarse con toda propiedad de auténticas anastomosis asépticas cerradas. Habida cuenta de la buena tolerancia a las grapas, la reacción inflamatoria es mínima.

En un estudio realizado por Moreno González (6), compara los resultados de las anastomosis manuales, esofagogástricas, colorrectales y colocólicas, frente a las realizadas mediante suturas instrumentales, constatando que con las suturas manuales se produce un mayor número de dehiscencias anastomóticas, sobre todo en las esofagoyeyunales, mientras que las suturas mecánicas originaban un mayor número de estenosis tanto esofagoyeyunales como rectocólicas –hay que recordar que las suturas instrumentales circulares producen una cierta inversión-.

Es evidente que por su forma en β las grapas no alteran la vascularización de la anastomosis, pues no ocluyen las arterias intramurales como lo hacen los nudos en las suturas manuales. Pero también es cierto que dichas arterias con frecuencia sangran produciendo hemorragias intradigestivas, a veces muy graves (6).

Sin embargo, las anastomosis con aparatos mecánicos reducen el tiempo operatorio, así como la fase séptica de toda intervención sobre el tracto digestivo. Además, permiten realizar anastomosis más altas o más bajas tanto en el esófago como en el recto, alcanzando niveles en los que técnicamente la anastomosis manual es imposible o extraordinariamente dificultosa.

Para las operaciones sobre el aparato digestivo se dispone en la actualidad de cuatro equipos básicos para suturas mecánicas: TA, GIA, LDS Y EEA.

a) *TA (Toracoabdominal)*: consiste en dos ramas en L acopladas: las ramas verticales, más largas, se deslizan una sobre la otra cuando se rota un tornillo ubicado en la cabeza del instrumento, con lo que se aproximan las ramas horizontales; en la rama superior se encuentra el cartucho removible con ganchos y en la inferior está el yunque que da la forma definitiva a las grapas. Las ramas se aproximan hasta que una escala de medición ubicada sobre ambas ramas verticales, indica que los tejidos han alcanzado cierto grado de compresión. Estos aparatos se utilizan para el cierre terminal o tangencial muco-mucoso. Los colores codificados indican la altura de los ganchos utilizados para las suturas de tejidos de diferente espesor (6).

b) *GIA (Anastomosis gastrointestinal)*: presenta dos ramas largas, que transportan el cartucho de ganchos y el yunque descartable. Se presenta en dos tamaños, uno sirve para crear una línea de grapas de 5,5 cm y el otro origina una línea de grapas de 9 cm. El sistema activo consiste en dos barras y una hoja

central, las barras externas conducen las dos hileras de grapas y la hoja cortante central se encuentra a cierta distancia de las grapas y por detrás de ellas (6).

Cuando las dos mitades del instrumento están acopladas y fijas y el sistema es activado, se introducen dos hileras de grapas alternantes que unen los extremos intestinales por suturar mientras que la cuchilla secciona los tejidos existentes entre las dos hileras de ganchos. Por lo tanto, une y crea una anastomosis en un solo tiempo.

c) LDS (Ligadura y Sección): este instrumento coloca dos ganchos, uno a cada lado de la hoja de la cuchilla, con lo que produce en forma simultánea la ligadura y la sección de los tejidos ubicados en su punta que tiene forma de U. (6).

d) EEA (Anastomosis Término-Terminal): instrumento tubular parecido a un sigmoidoscopio que en un extremo tiene un mango que sirve para activar el instrumento y una rosca mariposa que permite aproximar o separar las grapas del yunque, que está ubicado en la otra mitad del cartucho. En el otro extremo, el cartucho descartable se compone de un cilindro cubierto por un cono hemisférico. (6).

Los segmentos por anastomosar son ajustados mediante jaretas alrededor del cono y de la zona proximal del cartucho y son aproximados con vueltas del tornillo del mango. La compresión del mango empuja en forma simultánea la doble fila de grapas y la cuchilla circular, que corta el doble diafragma formado por las dos jaretas anudadas sobre los extremos intestinales, con lo que se crea, en forma instantánea una anastomosis término-terminal invaginante. Los cartuchos tienen un diámetro de 31, 28,6 y 25mm. (6).

Problemas de las suturas inólicas y mecánicas.

Las anastomosis realizadas tanto con suturas inólicas como con grapas no son inocuas, pues, aparte de las ventajas e inconvenientes existentes expuestos con anterioridad, todas ellas se caracterizan por:

- ✓ El paso de la aguja y el hilo o bien la grapa que origina un traumatismo más o menos importante de la pared del tracto digestivo, ya que secciona las estructuras que encuentran en su camino; especialmente importante son las alteraciones que se producen en la submucosa, cuya integridad desempeña un papel fundamental en la cicatrización de la anastomosis. Por otro lado, las suturas manuales pueden originar alteraciones en la vascularización local de la anastomosis, pues los nudos o una sutura apretada pueden ocluir las arterias intramurales. Este hecho es menos frecuente cuando se utilizan suturas mecánicas, pero también es mayor el riesgo de hemorragia digestiva. (6).
- ✓ Tanto los hilos, sean o no reabsorbibles, como las grapas constituyen cuerpos extraños que propician una reacción inflamatoria más o menos intensa, lo que redundará en una menor resistencia, más prolongada en el tiempo, de la anastomosis.
- ✓ Del estudio de la cicatrización de las anastomosis intestinales se deriva que las suturas no son necesarias a partir de la segunda semana, ya que entonces la resistencia de la anastomosis depende de la neoformación de colágena. De esto se deduce que en el fondo tanto la técnica de la anastomosis como el material de sutura (no reabsorbibles-reabsorbible) desempeña, por lo que a la fuga o dehiscencia se refiere, un papel irrelevante. Lo fundamental es que la anastomosis sea “impermeable”, sin que por ello las suturas estén muy apretadas ni se utilice un número innecesario de puntos, que producirían una auténtica estrangulación e isquemia del tejido anastomótico. (6)
- ✓ La aguja, los mismos hilos –sobre todo cuando se trata de material trenzado- y, por supuesto, las grapas pueden arrastrar bacterias de la luz intestinal

que, atravesando la pared, pueden implantarse en las anastomosis propiciando una infección local y, por ende, una dehiscencia o, por el contrario, una estenosis por formación masiva de adherencias.

Con el objetivo de evitar los inconvenientes de estos dos tipos de suturas con hilos y con grapas surgen las “anastomosis aninóticas”.

SUTURAS ANINÓTICAS.

Es decir, sin hilos ni grapas. Dados los efectos adversos que pueden tener las suturas convencionales, tanto con hilos como con grapas, se ha intentado, desde hace muchos años, practicar anastomosis aninóticas. (6)

Si bien el empleo de “sustancias plásticas” adhesivas en cirugía vascular, esplénica, hepática, renal y ósea, entre otras, se inicia entre los años 1958-1960, la utilización de estos productos en cirugía gastrointestinal es algo más reciente, siendo los cirujanos japoneses los primeros en demostrar su eficacia.

Los utilizados de forma más precoz y con mayor frecuencia fueron los derivados del alquilo-2-cianoacrilato, especialmente el isobutilcianoacrilato, el menos tóxico, y, por tanto, mejor tolerado desde el punto de vista biológico. (6).

Sin embargo, los cianoacrilatos no son inocuos y a medida que se difundió su empleo aparecieron numerosos trabajos que señalaban sus inconvenientes; especialmente los referentes a los procesos inflamatorios, a veces muy extensos, de tipo reaccional a cuerpo extraño, así como la necrosis hística consecutiva a la gran producción de calor originada como consecuencia de la polimerización exotérmica de estas sustancias, cuya rapidez determina un atrapamiento del agua tanto intra como extracelular. Todo ello facilita la dehiscencia de las anastomosis. Además, las superficies que se vayan a pegar han de estar completamente secas, pues en caso contrario la polimerización del monómero sobre el tejido que se

aplica fracasa, no hay adhesión y, por consiguiente, se produce una dehiscencia total. (6).

Todos estos hechos fueron bien estudiados por diversos autores.

Para obviar todos estos inconvenientes se ideó un pegamento más biológico constituido por una mezcla de resorcina, formaldehído y gelatina denominado GRF y, a propuesta de Köhnlein, en 1972, “bakelita”. Sin embargo, el GRF, al precisar una concentración de formaldehído del 37%, también es tóxico –aunque menos que los cianoacrilatos, para la mayoría de los tejidos del organismo, pues produce necrobiosis y procesos inflamatorios de tipo reaccional más o menos extensos. De las ventajas e inconvenientes de estos pegamentos se ocuparon extensamente en la década de los 70.

La utilización exclusiva del pegamento de fibrina para realizar una anastomosis del tracto digestivo parece descartada, aunque proporciona un buen sellado de ésta.

En estos últimos años ha resurgido el interés por las sustancias pegantes. Por tanto, Cuschieri, en 2001, no duda en afirmar que los pegamentos y las soldaduras reemplazarán en poco tiempo a las anastomosis manuales o instrumentales. La eficacia de nuevos pegamentos como el de Focalseal®, hidrogel fotopolimerizado biocompatible, reabsorbible y aplicable en superficies húmedas, parece proporcionar, de forma experimental, buenos resultados. (6).

En la actualidad, y como bien señalan Vara Thorbeck y Muñoz Pérez, el problema de la sutura intestinal sigue siendo controvertido, sobre todo porque a los procedimientos inóticos se han añadido técnicas aninóticas evidentemente mejoradas. (6).

En 1893, Senn resumió clarivamente los requisitos necesarios para que una anastomosis endoluminal y aninótica pudiera tener éxito: “cualquier soporte interno para la anastomosis circular debe ser de material absorbible; se ha de colocar de forma que no produzca gangrena marginal y debe tener un orificio central lo suficientemente amplio para permitir libremente el tránsito fecal”. (6).

Los primeros dispositivos intraluminales que permitían la realización de una anastomosis intestinal se remontan a los trabajos de Denans, en 1826. El más conocido y empleado durante el final del siglo XIX y comienzos de XX fue el ideado por Murphy (1892) –el denominado botón de Murphy-. Este dispositivo se abandonó, pues cursaba con alto número de dehiscencia o estenosis. (6).

En la década de 1980 se describieron los anillos anastomóticos magnéticos que se cargan en un dispositivo muy similar a las pistolas AKA diseñados posteriormente por los rusos.

Sin embargo, ni los anillos magnéticos ni los de polipropileno inventados más adelante han resistido el paso del tiempo, pues, tras escasas publicaciones con resultados preliminares alentadores, no se han vuelto a realizar trabajos al respecto.

Lo que sí persiste es el anillo anastomótico biofragmentable inventado por Hardy en 1985 siguiendo las ideas de Murphy. La anastomosis se realiza uniendo ambos cabos intestinales por compresión, mediante un dispositivo endoluminal. Con el tiempo, los bordes intestinales se necrosan, eliminándose el dispositivo fragmentado con las heces; queda así una cicatriz anastomótica sin sutura alguna.

DEFINICIÓN DE FÍSTULA / DEHISCENCIA GASTROINTESTINAL Y SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN.

En 1999, Pickleman y colaboradores definen la *dehiscencia* como la complicación más temida de la cirugía gastrointestinal.

Hay que diferenciar entre *fístula* y *dehiscencia*.

Se define *fístula* como cualquier comunicación anormal entre dos superficies epitelizadas, que pueden ser de origen congénito, traumático o tras cirugía, una definición que incluye un amplio abanico de entidades clínicas. (7). *Dehiscencia* se relaciona con el proceso de salida de contenido de vísceras unidas mediante anastomosis.

Se emplean múltiples sistemas de clasificación, y en muchos estudios encontraremos que se habla de *fístula* y *dehiscencia* de forma indiscriminada.

Los sistemas de clasificación más utilizados para la fístula son:

La clasificación anatómica se basa en el origen de la fístula y punto de drenaje de la misma. De esta forma se definen fístulas internas y externas.

La clasificación fisiológica se realiza en base al débito de la fístula en 24 horas. Así hablaremos de fístulas de alto, medio y bajo débito.

Ambos sistemas son utilizados cuando se diagnostica una fístula gastrointestinal.

CLASIFICACIÓN DE FÍSTULA

Anatómico

Interna.

Externa.

Volumen

Pancreática:

-Bajo flujo (<200 ml/día)

-Alto flujo (>200 ml/día)

Intestinal:

-Bajo (<500 ml/día)

-Alto (>500 ml/día)

Etiología

Enfermedad base

A pesar de lo expuesto, si revisamos la literatura no encontramos una definición única de dehiscencia y/o fístula anastomótica, y además observamos que los criterios para su definición son diferentes en función del grupo que la estudia, lo que crea gran dificultad a la hora de realizar estudios comparativos. También encontramos múltiples sistemas de clasificación en función del órgano en el que se presenta la dehiscencia o fístula.

Uno de los sistemas de clasificación más importante, fue publicado por Csendes y colaboradores en 1990, y utilizado en múltiples estudios posteriormente. El sistema de clasificación se basa en los resultados radiológicos en pacientes con dehiscencia esofagoyeyunal.

CLASIFICACIÓN DE DEHISCENCIA: CSENDES Y COLABORADORES.

TIPO I (subclínica):

Dehiscencia local perianastomótica sin difusión a la cavidad abdominal, pleural ni a través de un drenaje.

TIPO II (clínica):

Dehiscencia perianastomótica que difunda a la cavidad abdominal o pleural y sea recogida por la piel o por un drenaje.

En 1991, en una reunión de consenso en Gran Bretaña se establece como definición de *dehiscencia*: “la salida de contenido intraluminal procedente de dos vísceras huecas unidas por procedimientos quirúrgicos. El contenido luminal emerge a través de la herida quirúrgica o el drenaje, o se colecciona cerca de la anastomosis, causando fiebre, absceso, sepsis, alteraciones metabólicas y/o fracaso multiorgánico”.

Esta será la definición que utilizaremos en el estudio cuando nos refiramos a dehiscencia y el sistema de clasificación que emplearemos será el de Csendes.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA FUGA ANASTOMÓTICA.

Este apartado tiene su importancia para poner de manifiesto, que la dehiscencia anastomótica es una complicación frecuente en cirugías con anastomosis de “alto riesgo” y que esta complicación tiene repercusiones importantes en términos de incremento de la mortalidad y de estancia hospitalaria. Así, hablaremos de los más importantes:

Fuga anastomótica esofágica.

La causa más importante de morbilidad y mortalidad en el postoperatorio de una esofagectomía por cáncer de esófago o cardias, es la fuga anastomótica.

La mortalidad global tras esofagectomía ha disminuido en los últimos años, pasando del 10% en la década de los años noventa a menos del 2% en el 2000 en centros altamente especializados. Sin embargo, en pacientes con dehiscencia de sutura, la **mortalidad está entre el 9 y el 32%**. (8)

La anastomosis esofágo-gástrica puede realizarse a nivel cervical o torácico. La incidencia de dehiscencia en las *anastomosis torácicas es del 3-12%* frente al *10-25% para las anastomosis cervicales*, con una mortalidad postoperatoria para las primeras del 50-71% frente a una mortalidad inferior al 20% para las cervicales [30].

En este apartado también hay que considerar la *dehiscencia esófago-yeyunal tras cirugía de cáncer gástrico*. La fístula esofagoyeyunal es una de las complicaciones más frecuentes y graves asociadas a la gastrectomía total en los países occidentales. En Países Bajos, Bonekamp et al refieren una incidencia del 9%; en Alemania, Roder et al publican entre un 7,2 y un 12,7% y, en nuestro país, Planells et al refieren un 18%. Además, la mortalidad postoperatoria de estos pacientes es del 40-60%, muy superior a la mortalidad global de la gastrectomía total. (9).

Fuga anastomótica gástrica.

Pickleman muestra una incidencia de dehiscencia en anastomosis gastroyeyunal por resección parcial gástrica a causa de enfermedades benignas o malignas del 1,3%, con una mortalidad asociada menor del 1% (10). Sin embargo, otras series muestran una incidencia mayor de dehiscencia cuando se trata de pacientes tumorales. Así, en la revisión de M. Falconi, se muestra una incidencia del 9%, con una mortalidad que oscila entre 30-36%. (11).

En *cirugía bariátrica*, encontramos datos totalmente distintos.

La fuga anastomótica es una de las complicaciones del postoperatorio precoz más temida y grave que puede ocurrir después del **by-pass gástrico**, debido a su alta tasa de morbilidad (reoperaciones, sepsis, abscesos intraabdominales, fracaso multiorgánico, etc) que conlleva una alta tasa de mortalidad, entre el 35-40%. La gastroenteroanastomosis es el lugar donde más frecuentemente se localiza la fuga, aunque existen otros lugares potenciales, como la enteroanastomosis del pie de asa, la línea de sección del reservorio gástrico y estómago excluido y la gastrotomía que se realizan en el caso de la realización de la gastroenteroanastomosis con grapadora circular totalmente intraabdominal. La incidencia oscila entre el 0,3-8% y con la utilización de la vía laparoscópica existe un aumento de la incidencia de las mismas que está claramente relacionado con la curva de aprendizaje (12).

En el **cruce duodenal**, las dos causas de mortalidad más frecuentes son el embolismo pulmonar y las fugas anastomóticas, siendo su prevención obligada.

El cruce duodenal es la técnica más compleja en cirugía bariátrica. Si las anastomosis se hacen término-laterales son necesarias 6, que se reducen a 4 si se hacen término-terminales, y obviamente todas ellas son posibles puntos de fuga.

La mortalidad operatoria en cirujanos experimentados está alrededor del 1% y la morbilidad es del 9% (13). Gary J Anthone et al, nos muestra en su serie de 701 pacientes con cruce duodenal una incidencia de dehiscencia del 2,9% (14).

Fuga anastomosis intestinal.

La dehiscencia intestinal estaba asociada a una mortalidad en los años 60 del 43% siendo actualmente del 9%. Esto ha sido posible gracias a las medidas empleadas en el tratamiento conservador, del que sin duda es un claro beneficiario este tipo de complicación. La presencia de fístula intestinal postoperatoria oscila entre el 0-19%.(11).

Fuga anastomosis rectal.

La dehiscencia anastomótica es una de las complicaciones más serias en la cirugía de exéresis rectal. Desde la introducción de la excisión del mesorecto como tratamiento estándar del cáncer rectal, se ha incrementado el porcentaje de cirugías con preservación de esfínter, aumentando también el porcentaje de dehiscencias (15), (16). El porcentaje de fuga anastomótica oscila entre 2,8% y el 15% [38-43], (17), [39], [39], (18). Llama la atención que a pesar de resultados excelentes en términos de supervivencia y recurrencia locorregional obtenido con el tratamiento del cáncer rectal, el porcentaje de dehiscencias no ha cambiado desde 1996.

La mortalidad asociada a dehiscencia de anastomosis rectal es del 10-33%.

La estancia media también es mayor para pacientes con dehiscencia: 10-29 días más que los que no tienen dehiscencia (19).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE DEFECTOS DE CICATRIZACIÓN ANASTOMÓTICA.

Las manifestaciones clínicas de la *dehiscencia* dependen de la localización anatómica de la misma, ya que esta va a determinar el tipo de secreción gastrointestinal. Los diferentes tipos de secreción vienen a su vez determinados por el contenido de electrolitos y por el volumen, de ahí que las principales consecuencias de una fístula sean la deshidratación, las alteraciones hidroelectrolíticas, malnutrición y sepsis, siendo esta última la complicación más temida.

El manejo de una fístula/dehiscencia podemos dividirlo en tres fases:

- a) Diagnóstico.
- b) Estabilización.
- c) Tratamiento definitivo.

Diagnóstico.

Cuando sospechamos la existencia de una fístula gastrointestinal, lo primero que debemos hacer es *estabilizar al paciente*, con medidas de soporte agresivas. Posteriormente, realizaremos maniobras dirigidas a confirmar el diagnóstico. Estas maniobras diagnósticas incluyen pruebas de imagen como TC, o imágenes radiológicas con contraste.

Estabilización.

En este período, el objetivo es controlar las complicaciones mayores, como son: el desequilibrio electrolítico, la malnutrición y la sepsis, incluyendo la formación de abscesos e infección de pared.

Por lo tanto, durante la estabilización los objetivos serán:

- 1) Hidratar al paciente.
- 2) Cobertura antibiótica mediante la utilización de antibióticos de amplio espectro.
- 3) Drenaje de abscesos.
- 4) Soporte nutricional.
- 5) Drenaje de la fístula.
- 6) Protección de la piel.

La fase de estabilización se asocia con gran morbilidad y mortalidad, por lo que todas estas medidas hay que aplicarlas de una forma rápida. Hay que tener en cuenta que aunque la mortalidad se ha reducido en los últimos años, se mantiene en torno al 20% (20).

Tratamiento definitivo.

Por último, instauraremos el tratamiento definitivo que será quirúrgico o no en función de la situación clínica del paciente y de las posibilidades de cierre espontáneo de la fístula que consideremos. Existen una serie de factores indicadores del cierre espontáneo de la fístula, en los que podemos apoyarnos a la hora de tomar esta decisión.

Tabla 1. Indicadores pronósticos del cierre espontáneo de una fístula.

	Cierre espontáneo.	Cierre no espontáneo.
Débito (ml/día)	<500	>500
Edad (años)	<40	>65
Localización	Proximal al intestino delgado.	Distal en intestino delgado o colon.
Estado nutricional	Bien nutrido.	Mal nutrido.
Causa	Dehiscencia anastomótica parcial.	Tumoral, enfermedad inflamatoria o infecciosa, dehiscencia completa de anastomosis.
Características anatómicas	Trayecto fistuloso largo.	Obstrucción distal, eversión de mucosa.
Duración	Agudo.	Crónico.

En función de lo expuesto el tratamiento será conservador o quirúrgico.

CONSECUENCIAS DEL FALLO DE SUTURA.

La dehiscencia de anastomosis es la *causa más importante de morbilidad y mortalidad* en el postoperatorio de la cirugía mayor abdominal. Las consecuencias del fallo de sutura las podemos agrupar en:

- a) Aumento del coste hospitalario y social.
- b) Necesidad de estomas.
- c) Resultados de la cirugía.

COSTE HOSPITALARIO Y SOCIAL.

La dehiscencia va a suponer un incremento del coste hospitalario y social debido a: estancias prolongadas, mayor utilización de los recursos tanto con fines diagnósticos como para tratamiento, mayor necesidad de reintervenciones, bajas laborales, etc.

M N de la Hunt et al, publica un análisis de coste de las complicaciones en el postoperatorio de la resección de colon. En él demuestra que el factor más importante que incrementa el coste hospitalario es la estancia hospitalaria. Así, cualquier complicación que suponga un aumento de la estancia supondrá una elevación significativa de este coste (21).

El coste medio de un paciente sometido a resección rectal es de £1364 (21). Este gasto se subdivide en:

- estancia: 38%.
- enfermería: 25%.
- médicos: 13%.
- investigación: 8%.
- consumibles: 16%.
- cirugía: 12%.

En la siguiente tabla se expone el gasto hospitalario de los pacientes complicados sometidos a resección rectal. La sepsis intraabdominal postoperatoria, cuya causa fundamental es la fístula anastomótica, presenta la estancia hospitalaria más prolongada y el mayor gasto hospitalario total. Por lo tanto, *la fístula es la complicación más cara* de la cirugía rectal (21).

Complicación	Estancia hospitalaria (días)	Consumibles (£)	Investigación (£)	Estancia (£)	Total (£)
<u>Sepsis:</u>					
-herida	9	31	3	—	146
-respiratoria	18	11	9	131	258
-urinaria	12	4	2	--	6
-pélvica	32	85	134	558	1245
-subfrénica	27	89	31	427	857
<u>Infarto miocardio</u>	22	16	6	263	476
<u>Retracción colostomía</u>	23	89	11	295	764
<u>Evisceración</u>	20	193	11	197	599

Tabla 1. Coste en pacientes con resección de recto con complicaciones postoperatorias. {M. N. de la Hunt, 1986 #146

En el análisis de coste del tratamiento de los pacientes sometidos a resección anterior baja por cáncer de recto, de Thomas Koperna et al, *el coste de tratamiento es 5 veces mayor* en los pacientes que tuvieron dehiscencia. La *estancia media hospitalaria es 2,5 veces más elevada*, así como su *estancia en UCI* {Thomas Koperna, 2003 #148. De estos datos se concluye, que la medida más eficaz para disminuir el coste del tratamiento postoperatorio es evitar la dehiscencia. Recordemos, que esta tiene una incidencia del 2,8-15%. {Peeters KCMJ, 2005 #65}.

En la siguiente tabla, expongo los datos más relevantes del análisis de coste realizado por Koperna et al (22).

PARÁMETROS	RAB SIN DEHISCENCIA	RAB CON DEHISCENCIA
Estancia media (días)	17,5	45,3
Estancia en UCI (días)	0,3	16,7
Estancia en 2ª hospitalización (días)	0	13,1
Tiempo quirófano (min)	180,4	326,6
Coste total (€)	8400	42250
Coste/día cuidados hospitalarios (€)	230	
Coste/día UCI (€)	1526	
Coste medio minuto de quirófano (€)	22	

Tabla 2. Análisis del coste medio en pacientes sometidos a resección anterior baja (RAB) con y sin dehiscencia

El motivo más frecuente de reintervención quirúrgica en pacientes sometidos a cirugía gástrica es la hemorragia y la dehiscencia [57]. Si comparamos los pacientes en los que ha sido necesario reintervenir con los que no, observamos que la mortalidad es del 11,1% para los primeros frente a un 0,8 %. También, hay diferencias significativas en las estancias medias, siendo de 44,6 días cuando se necesita reintervención, frente a 14,6 días si esta no es necesaria [57].

Por lo tanto, la existencia de dehiscencia supone un incremento de la estancia hospitalaria, lo que incrementa el coste hospitalario, así como una mayor necesidad de reintervenciones.

ESTOMAS.

Otra de las consecuencias del fallo de sutura es la necesidad de reintervención quirúrgica para realizar un estoma de evacuación o de nutrición. Esto supone un incremento del gasto hospitalario por la necesidad de una nueva cirugía, riesgo de complicaciones, alteración de la calidad de vida del paciente portador, y necesidad de reingreso para restablecer la continuidad del tránsito en un segundo tiempo.

RESULTADOS DE LA CIRUGÍA.

Además de las consecuencias clínicas inmediatas y el incremento de la mortalidad postoperatoria, la dehiscencia también afecta al resultado a largo plazo de la cirugía. Alteraciones en la función anorrectal (23) aumento de la prevalencia de recurrencia locorregional (24), (25) y descenso en la supervivencia [70], (26) han sido claramente relacionados con la presencia de dehiscencia.

Tras la resección de esófago, la estenosis perianastomótica ocurre en alrededor del 10% de los pacientes(27) y es casi obligada en aquellos que han tenido una fístula y por tanto una inflamación sostenida del área perianastomótica(28). La clínica que presentarán será disfagia o si es más grave, intolerancia alimentaria. Este tipo de estenosis se trata con dilatación neumática.

La estenosis anastomótica también aparece de forma tardía en la resección colorrectal, en relación con procesos inflamatorios, frecuentemente desencadenados por una dehiscencia. Se ha descrito hasta un 3% de estenosis(29). Sin embargo, los seguimientos son deficientes, y dado que no todas las estenosis son sintomáticas ni requieren tratamiento, su frecuencia probablemente esté infravalorada. En cirugía abierta se han hallado datos entre el 0,5 y el 1,3 % de

estenosis(29). Para evitar esta complicación es necesario que la anastomosis se realice en un lugar óptimo, con suficiente luz y, además, se debe permitir que tras la anastomosis la cicatrización sea correcta. De hecho una fuga larvada es con frecuencia la causa de una estenosis ulterior. Es recomendable descubrir cuanto antes una estenosis para establecer un tratamiento endoscópico temprano(29).

En resumen, el fallo de sutura es la complicación postoperatoria más cara, a expensas fundamentalmente de un incremento en la estancia hospitalaria, y un mayor consumo de recursos para llegar al diagnóstico y tratamiento. Pero, además, va a afectar a la calidad de vida del paciente, y al pronóstico. Por lo tanto, cualquier medida que pueda evitar el fallo de sutura supondrá un ahorro evidente.

FACTORES DE RIESGO DE DEFECTOS DE CICATRIZACIÓN.

Existen múltiples factores que influyen en una correcta cicatrización de las anastomosis digestivas. Frank Thornton en 1997 considera factores sistémicos y locales como sigue:

LOCALES	SISTÉMICOS
Buena vascularización.	Nutrición.
Ausencia de tensión.	Hipovolemia.
Contaminación bacteriana.	Sepsis.
Obstrucción.	Fármacos (Esteroides)
Tejido anastomótico sano.	Inmunidad adecuada.
Lesión rádica.	Trasfusiones.
Electrocoagulación.	Uremia.
Preparación intestinal.	Ictericia.

A continuación expondré los principales factores de riesgo de dehiscencia de los distintos tipos de cirugía.

Cirugía colorrectal.

La dehiscencia anastomótica es la complicación más temida de la cirugía colorrectal, por el incremento de morbilidad y mortalidad que produce, así como de la estancia y el coste hospitalario. Es por ello, que es importante determinar cuáles son los factores de riesgo de esta complicación, con el objetivo de poder evitarlos.

1.- *Edad y sexo.*

Kirchhoff et al., muestra en su estudio que la *edad mayor o igual a 75 años* es un factor de riesgo independiente de dehiscencia [73].

En los últimos años *el género masculino* ha sido reconocido como un factor independiente de riesgo de DA, particularmente en la anastomosis colo-rectal baja [73], (30), (31). Una posible explicación es la dificultad para trabajar en la pelvis masculina, especialmente en las anastomosis bajas. Por ello, algunos autores proponen efectuar una desfuncionalización selectiva en este tipo de pacientes [75], [75].

2.- *Cirugías previas.*

El antecedente de cirugías previas es un factor de riesgo controvertido:

Franco J, en un estudio de 1000 pacientes sometidos a resección colorectal por laparoscopia, observó que el índice de reconversión era mayor cuando el paciente ya tiene *cirugías previas abdominales*. También observó que en esos casos el porcentaje de lesiones intestinales inadvertidas, íleo postoperatorio, necesidad de reintervención y estancia hospitalaria era mayor. Sin embargo, la incidencia de dehiscencia fue similar en los dos grupos (32).

En estudios, como el de Philipp Kirchhoff el antecedente de cirugías previas fue un factor de riesgo independiente para la dehiscencia en pacientes con cirugía colorectal (33).

3.- *Comorbilidades.*

A partir de la idea de que cualquier situación que genere isquemia puede provocar una dehiscencia anastomótica, autores como Foster et al (34) se propusieron estudiar la *aterosclerosis* como factor de riesgo, encontrando que había asociación

entre esta y el porcentaje de dehiscencias. Basándose en lo anterior, otros autores estudiaron las enfermedades que son factores de riesgo de la aterosclerosis como son: *HTA* (35), *dislipemia* (36), *tabaco* (37) y *diabetes mellitus* (38), encontrando todos ellos asociación con el incremento de dehiscencia anastomótica.

Kurschewski et al demostró que la *enfermedad isquémica cardíaca* favoreció la aparición de dehiscencia (39). Varios estudios muestran que antecedentes de *EPOC* incrementa el riesgo de dehiscencia por hipoxia tisular (40).

En diversos estudios, se ha demostrado que el *ASA-score* mayor o igual a 3 es un factor de riesgo de dehiscencia (41), (33).

4.- *Obesidad y sobrepeso.*

Un *BMI* >30, que es lo que se considera obesidad de acuerdo con Centers of Disease Control and Prevention, triplica el riesgo de dehiscencia en pacientes intervenidos de colon y recto. La causa no está clara, pero parece que influyen tres aspectos: alteración del proceso de cicatrización en pacientes obesos, incremento de presión intraabdominal y dificultades técnicas a la hora de construir la anastomosis, por tratarse de mesos y apéndices epiploicos muy gruesos. En estudios como el de Rullier E et al, se propone realizar un estoma de protección en estos pacientes, sin embargo, la dificultad técnica y el riesgo de complicaciones de las ostomías se incrementa cuanto mayor es el *BMI* (31). También se asocia la obesidad con un mayor tiempo operatorio, estancias hospitalarias más prolongadas y un mayor porcentaje de complicaciones, con un mayor índice de reconversión(42).

Buschs NC, realiza un estudio prospectivo en 811 pacientes, y observa que el *sobrepeso* (*BMI*>25) es un factor de riesgo para la dehiscencia (41). Por ello, se recomienda la pérdida de peso preoperatoria a los pacientes con sobrepeso, para disminuir el riesgo de esta complicación (43).

5.- *Malnutrición.*

Aunque parece claro que factores como la presencia de peritonitis o el mal estado clínico del paciente pueden hacer que la cicatrización de una anastomosis no sea favorable, existen otros factores en los que no está tan claro su papel. Uno de estos factores es la desnutrición.

Estudios clínicos y experimentales muestran que la *malnutrición* tiene un efecto negativo en la cicatrización de las heridas de la piel y la fascia abdominal (44), alterando el proceso de *síntesis y destrucción del colágeno*. Estas modificaciones están relacionadas con la viabilidad de la anastomosis colónica: un descenso en la síntesis del colágeno o un incremento en su destrucción incrementan el riesgo de dehiscencia (45).

J.M. Alamo et al, en un modelo experimental ha documentado que el depósito de colágeno en el tejido colónico de ratas desnutridas es menor que en las bien nutridas y que existe una reducción de la síntesis de colágeno a nivel de la anastomosis. También observó un incremento en la destrucción del colágeno en los animales desnutridos, tanto en el colon preanastomótico como en la anastomosis al cuarto día, sin poder ofrecer una razón fisiológica adecuada (45).

El estado nutricional del paciente es uno de los que más se ha estudiado como posible factor de riesgo de aparición de dehiscencias de la sutura intestinal. En este sentido, la *albuminemia*, y sobre todo, la *concentración plasmática de prealbúmina*, es el marcador más fiable para detectar posibles déficits nutricionales en los pacientes (46). Así, Aliev (47), Briskin y Smakov (48), con una serie de 242 y 263 pacientes con cáncer de colon respectivamente, abogan por una resolución de los síntomas agudos del paciente tales como la desnutrición, previamente a la intervención quirúrgica como base para reducir la incidencia del fracaso en la anastomosis.

Testini y Margari (49) ya demuestran en un estudio retrospectivo sobre 200 pacientes sometidos a resección colónica y anastomosis término-terminal, que la hipoalbuminemia está asociada a la aparición de fugas anastomóticas. Más amplia es la serie de Longo y Virgo (50), de 4711 pacientes, en la que demuestran además que el descenso de albúmina es un factor predictivo de mortalidad. Este estudio publicado por Longo y Virgo es, en función de la gran amplitud de la muestra que presenta, significativo desde el punto de vista estadístico en cuanto a demostrar que la hipoalbuminemia incrementa el riesgo de fallos anastomóticos y complicaciones postoperatorias. También Ceriati y cols. (51) proponen la hipoalbuminemia como el factor clínico de riesgo más importante de fracaso en las anastomosis intestinales, sólo por detrás de la insuficiencia renal crónica tras estudiar de forma retrospectiva una amplia serie de pacientes intervenidos.

La pérdida de peso del paciente también se ha estudiado como posible factor de riesgo de dehiscencia. Varios estudios han encontrado una morbilidad significativamente mayor en pacientes malnutridos cuando exceden una *pérdida de peso del 30%* respecto a su peso inicial (52). En otros, muestran que una pérdida de peso >10% es un factor de riesgo independiente para la dehiscencia (53).

Bozzetti et al, demostraron en su estudio que la pérdida de peso preoperatoria y los niveles bajos de albúmina eran factores de riesgo independiente para la fuga anastomótica (54). Así, niveles inferiores a 3,5g/dl era un predictor de dehiscencia anastomótica (55).

La *hipoproteinemia* afecta a la cicatrización de la anastomosis por el déficit de aminoácidos esenciales que son fundamentales en la síntesis del colágeno, o bien por su deterioro. Cornel Iancu et al, en 2008, obtienen que niveles de proteínas totales < 5,5 gr/dl es un factor de riesgo independiente para la dehiscencia (52).

Por lo tanto, a la luz de estas publicaciones parece interesante hacer una evaluación preoperatoria del estado nutricional del paciente e intentar optimizarlo antes de la cirugía.

6.- *Preparación colónica.*

El objetivo de la *preparación colónica* es: disminuir la concentración de bacterias endoluminales, disminuir el riesgo de contaminación perioperatoria y peritoneal, así como evitar el paso de heces por la anastomosis.

Durante décadas, la presencia de contenido intestinal intraluminal durante la cirugía se ha asociado a la dehiscencia de anastomosis e infección de herida quirúrgica. Este dogma se basa en datos observacionales sin tener una evidencia sólida. Varios estudios prospectivos randomizados (56), (57), (58), (59) y un metaanálisis (60), (61), muestran que la limpieza del colon no previene ni la dehiscencia anastomótica ni la infección de herida quirúrgica en pacientes con cirugía colorectal, ya sea abierta o laparoscópica. Incluso, un estudio revela que el riesgo se incrementa cuando se realiza la preparación intestinal (33). Además, la preparación colónica se asocia con alteraciones estructurales e inflamatorias que favorecen los defectos de cicatrización (56).

Por otro lado, la preparación colónica se ha asociado a un menor tiempo intraoperatorio gracias a que facilita la realización de la anastomosis y también es útil cuando hay que identificar por palpación alguna lesión.

En conclusión, la preparación de colon no se recomienda realizarla de rutina pero sí hay que considerarla en casos individuales.

7.- *Experiencia del cirujano y tiempo quirúrgico.*

Numerosos estudios han demostrado la relación entre el factor *cirujano* y los resultados a corto-largo plazo en distintas patologías o técnicas quirúrgicas como cáncer de páncreas, cáncer de esófago, tiroidectomía, resección hepática,

mastectomía, cirugía bariátrica y prostatectomía, y han comprobado que la experiencia del cirujano tiene un impacto decisivo en la morbilidad y la supervivencia. . Del mismo modo, en el tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal y, más específicamente, en el cáncer de recto, diferentes estudios han puesto de manifiesto que el cirujano es un factor pronóstico independiente, que influye en el riesgo de morbilidad, recurrencias y supervivencia. Ello se debe a que la gran mayoría de cirujanos no especializados en cirugía colorrectal intervienen un bajo número de pacientes al año, y no adquieren la experiencia suficiente, y esto compromete los resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de recto, la tasa de cirugía conservadora de esfínteres, las complicaciones postoperatorias, la incidencia de recidiva local y la supervivencia (62), (33).

Otro factor a tener en cuenta es el *tiempo quirúrgico*, el cual está influenciado por varios factores: técnica quirúrgica (abierta o laparoscópica), complicaciones intraoperatoria, cirugías previas, experiencia del cirujano y del equipo quirúrgico. Varios estudios muestran relación entre el tiempo operatorio prolongado y un mayor riesgo de complicaciones intra y postoperatorias. En una serie de 541 pacientes con anastomosis colorectal realizadas entre 1999 y 2004 por un único equipo quirúrgico, se demostró que el tiempo quirúrgico prolongado incrementaba 2,8 veces el riesgo de dehiscencia anastomótica (63). Busch NC, observó que cuando el tiempo quirúrgico era mayor de 3 horas el riesgo de dehiscencia era mayor (41). A pesar de todo, siguen faltando estudios bien diseñados para evaluar la influencia del tiempo quirúrgico en el resultado de la cirugía.

8.- *Anemia preoperatoria.*

La *hipoxia* tiene un efecto perjudicial en todos los aspectos de la cicatrización de las heridas. La fibroplasia, aunque al principio es estimulada por el ambiente hipóxico de la herida, se deteriora de manera significativa por hipoxia local. La síntesis óptima de colágeno requiere oxígeno como un cofactor, en particular para las etapas de hidroxilación.

Los principales factores que afectan el aporte local de oxígeno incluyen disminución del riego por razones sistémicas (volumen bajo o insuficiencia cardíaca) y causas locales (insuficiencia arterial, vasoconstricción local o tensión excesiva en los tejidos).

Hay una elevada incidencia de *anemia pre y postoperatoria* en pacientes de cirugía mayor abdominal, con mayor necesidad de transfusión que otro tipo de pacientes. Estudios han demostrado que la anemia perioperatoria se asocia al incremento del riesgo de complicaciones postoperatorias y mortalidad (42). Telem DA, analiza los factores de riesgo de dehiscencia en 180 pacientes, observando que *la pérdida de sangre intraoperatoria* mayor o igual a 200 ml, así como la necesidad de *transfusión intraoperatoria* eran factores de riesgo independientes para la dehiscencia (55).

9.- *Tabaco y alcohol.*

El *tabaco* provoca una *disminución de la oxigenación tisular*, la cual altera el proceso de cicatrización, por varios motivos: efecto vasoconstrictor de la nicotina, la afinidad de la hemoglobina con el monóxido de carbono y la hipoxia arterial. La afinidad de la hemoglobina con el monóxido de carbono es cerca de 250 veces mayor con respecto al oxígeno.

La hipoxia que produce el monóxido de carbono también estimula la agregación plaquetaria, daña el endotelio vascular e incrementa la viscosidad sanguínea, provocando trombosis microvascular. En fumadores crónicos hay además daño endotelial irreversible; la nicotina estimula la fibrosis y la calcificación de la media; además, el monóxido de carbono causa edema endotelial, aumentando la permeabilidad vascular, lo que se traduce en cambios ateroscleróticos; este daño incluso se observa en pacientes que ya han dejado de fumar (64), (65).

El tabaco produce también una *disminución de la respuesta inflamatoria* y altera la *síntesis del colágeno*, factores que son fundamentales en el proceso de la cicatrización.

Thomsen T, en un metaanálisis de ensayos clínicos hasta 2008, demuestra que los fumadores presentan mayor porcentaje de complicaciones cardiovasculares, respiratorias, urológicas y de cicatrización de la herida quirúrgica. Además, en aquellos pacientes que dejan de fumar y toman tratamiento sustitutivo de nicotina en las 4-8 semanas previas a la cirugía, disminuye el riesgo de complicaciones (66).

El *alcohol* tiene efecto multifactorial. Puede inducir insuficiencia cardíaca subclínica, inmunodepresión, trastornos en la hemostasia y carencias de vitaminas que se asocian a un retraso de la cicatrización. (67).

10.- *Nivel de la anastomosis.*

La importancia de los *factores anatómicos* viene porque la frecuencia de dehiscencia varía según la localización de la anastomosis, siendo del 3-6% en colónicas y alcanzando hasta un 16% cuando la anastomosis se sitúa en el 1/3 inferior del recto (67). Rullier et al. encontró que el riesgo de dehiscencia era 6 veces mayor para anastomosis situadas a menos de 5 cm del canal anal (41). También se ha demostrado que la dehiscencia es 7 veces más frecuente en recto que en colon derecho, y 4 veces más frecuente que en colon izquierdo.

El porcentaje de dehiscencia anastomótica es mayor cuando la anastomosis se realiza por debajo de la reflexión peritoneal. La resección anterior baja presenta una incidencia de dehiscencia por encima del 24 % (68), (69). Esto puede deberse a las dificultades técnicas que conlleva. Autores como Alves et al (70) o Rullier et al (31), discuten este aspecto y describen cómo las dificultades técnicas para la movilización de tumores rectales llevan consigo un incremento en la tensión

tisular, comprometiendo así la microcirculación, especialmente en pacientes con comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares.

La mayoría de los estudios que comparan resección anterior alta y baja muestran que el nivel de la anastomosis es el factor predictivo de dehiscencia más importante. Se consideran *anastomosis de alto riesgo* aquellas realizadas entre 10 y 5 cm del canal anal (71), (72).

11.- *Drenaje en cirugía electiva.*

El valor del drenaje profiláctico en cirugía colorectal ha sido estudiado ampliamente. En estudios controlados se ha demostrado que el drenaje profiláctico no tiene efecto beneficioso en la cirugía mayor de colon y de recto no complicada (73). Por el contrario, la no utilización de drenajes se ha asociado con menor porcentaje de infección de herida y de dehiscencia. Además, en estos estudios se demuestra la baja sensibilidad de los drenajes para diagnosticar fuga o sangrado, que se supone es la función fundamental de los mismos. En resumen, hay evidencia suficiente para afirmar que el drenaje perianastomótico tras cirugía colorectal no previene ni la dehiscencia ni otras complicaciones (74), (75).

12.- *Estoma temporal.*

La utilización de estoma temporal es controvertido (76), (77), (78). La controversia existe en si todos los pacientes con resecciones bajas deberían llevar estomas temporales o sólo en casos seleccionados (79), (80). El problema del uso del estoma de protección está en el riesgo de morbilidad y mortalidad de éste, además de requerir una segunda intervención, que aumenta el gasto sanitario (22). Tan sólo dos estudios randomizados han examinado el impacto de la dehiscencia y llevar o no estoma de protección, y ni en estos se ha demostrado claramente que sea factor protector (81), (82).

El grupo de Wong NY, argumenta que el estoma de protección tiene su utilidad en resección rectal baja en pacientes con comorbilidad importante, neoadyuvancia con radio o quimioterapia o en caso de peritonitis fecaloidea (83). Si el paciente recibe tratamiento adyuvante postoperatorio el cierre del estoma temporal debería hacerse después para disminuir el riesgo de complicaciones. Otros grupos sólo lo recomiendan cuando la anastomosis se sitúa en el tercio inferior de la anastomosis (68), (84).

13.- *Tipo de anastomosis: manual o mecánica.*

No hay una opinión uniforme respecto a si el tipo de anastomosis realizada influye en el porcentaje de dehiscencias.

Lustosa SA et al, no encuentran diferencias cuando se compara la realización de anastomosis manual o mecánica para un mismo nivel (85). Una revisión sistemática y un metaanálisis de 17 estudios compararon anastomosis ileocolónica, colocolónicas y colorectales hechas por MacRae y McLeod en 1998. Concluyen que aunque existían más problemas intraoperatorios y de estenosis cuando se realizan de forma mecánica, no había diferencias entre los dos grupos respecto a otras variables, considerando las dos técnicas similares en cuanto a su efectividad (86). En una revisión de Cochrane reciente se mostraba que las anastomosis ileocólicas mecánicas tenían menos porcentaje de fuga que las manuales (87).

El tiempo quirúrgico fue menor cuando se realizó la anastomosis mecánica (85).

14.- *Tratamiento neoadyuvante.*

Garlipp B et al, realiza un estudio retrospectivo de 2085 pacientes intervenidos de cáncer rectal analizando en función de si habían recibido *tratamiento*

neoadyuvante o no el porcentaje de dehiscencias y otras complicaciones, observando que no hubo diferencias entre los dos grupos (88).

Varios estudios experimentales muestran que la irradiación preoperatoria disminuye el flujo sanguíneo a nivel de la anastomosis (67). Otros, no encuentran diferencias significativas (39).

Por lo tanto, no existe unanimidad acerca de la influencia de este factor en la tasa de dehiscencias.

15.- *Profilaxis antibiótica.*

La *profilaxis antibiótica* se asocia con una disminución en la frecuencia de abscesos de pared pero no de dehiscencia. Al contrario, la antibioterapia prolongada favorece la destrucción de la flora intestinal endógena, lo que compromete la vascularización (67).

Milson JM et al, en un estudio experimental con ratas sugiere que ciertas bacterias como *Lactobacilos* en la mucosa favorecen la cicatrización colónica, debido a la producción de ácidos grasos, y su acción trófica sobre la mucosa, por el estímulo del sistema inmunitario que suponen y porque favorecen la eliminación de toxinas endoluminales (89).

CIRUGÍA ESOFAGOGÁSTRICA.

Los factores de riesgo de dehiscencia son los mismos que en la cirugía colorectal, así que sólo citaré los que son diferentes.

1. Técnica quirúrgica y cirujano.

• *Anastomosis monoplane o biplane.*

Existe controversia acerca de cuál es la técnica óptima para la anastomosis gastroesofágica. En múltiples estudios se debate si es más segura hacerla en *uno o dos planos*. Aslam V et al. no encontraron diferencias entre ambas técnicas, aunque la realización de la anastomosis en un plano era más rápida (90).

Zieren et al. (91) realizaron un estudio prospectivo, randomizado donde comparaban anastomosis cervicales gastroesofágicas en función de si eran monoplane o biplane, no observando diferencias entre ambas pero sí en cuanto al porcentaje de estenosis que era mayor en las biplane.

Por lo tanto, podemos afirmar que la realización de la anastomosis en uno o dos planos no es factor de riesgo de dehiscencia.

• *Localización de la anastomosis.*

La anastomosis esofágica puede realizarse a nivel cervical o torácico.

La anastomosis cervical se asocia con un porcentaje elevado de dehiscencia y de estenosis, que se eleva hasta el 40% y 50% respectivamente, pero con relativa poca mortalidad, que es inferior al 5% (92). Por el contrario, la anastomosis torácica presenta un porcentaje de fuga del 7% y de estenosis del 14%, aunque la mortalidad asociada a la dehiscencia es del 60% (92).

La anastomosis cervical se asocia a mayor incidencia de dehiscencia que la anastomosis torácica, sin embargo esta última tiene mayor morbilidad (93). No hay una explicación aceptada uniformemente para este hecho, que puede deberse a: mayor tensión de la plastia, compresión extrínseca y ausencia de peritoneo o tejido pleural en la región cervical (94), (95), (96). La tensión no parece ser mucho mayor que en las anastomosis torácicas altas que están situadas a 1-2 cm más distales que las cervicales. La compresión de la plastia, junto con un aporte

vascular insuficiente es probablemente la causa más importante que justifique este elevado porcentaje de dehiscencias (94), (95). Un estudio experimental muestra que la envoltura mesotelial de cavidad pleural y peritoneal tiene un efecto beneficioso en el proceso de cicatrización (97).

A pesar de que se hace énfasis en la mayor propensión de las anastomosis cervicales a tener dehiscencia, y es esta su principal desventaja, no todos los cirujanos han obtenido estos resultados (93). Lam, tampoco obtuvo diferencias entre los dos tipos de anastomosis (98).

- *Anastomosis manual o mecánica.*

En múltiples series se comparan la sutura mecánica y manual como factor predisponente de dehiscencia, encontrando un mayor porcentaje de fallos de sutura cuando se realiza la sutura manual, aunque el porcentaje de estenosis es mayor con la sutura mecánica. (Peracchia A 1988; Fok M 1991; JD. 1995) En cambio, otros autores como Pickleman et al, no encuentran diferencias (10), (99), (100).

- *Sutura simple o continua.*

La ausencia de serosa en el esófago, y la disposición longitudinal de su capa muscular dificulta el anclaje de las suturas, siendo fácil el desgarro de los puntos. Esta es la razón que justifica en algunos estudios el elevado porcentaje de dehiscencias cuando se realiza la sutura continua (101). Sin embargo, no hay resultados homogéneos en las diferentes publicaciones. Cui Y, no encontró diferencias entre la sutura continua o con puntos sueltos (102).

2. Tipo histológico.

Aunque no hay resultados uniformes, parece claro el mayor riesgo operatorio de los pacientes sometidos a exéresis por carcinoma epidermoide (103). Es evidente

que la diferencia no estriba en la extirpe celular, sino en la propia epidemiología de la enfermedad: alcohol, tabaco, desnutrición, protocolos de neoadyuvancia más agresivos, habituales en los tumores escamosos y que condicionarán una frecuencia mayor de complicaciones, frente a los típicos adenocarcinomas sobre Barrett en los que el paciente suele conservar un excelente estado general.

3. *Afectación de los márgenes de resección.*

Sorprendentemente, la infiltración tumoral del margen de resección es un factor de riesgo de dehiscencia cuestionable. Algunos investigadores han encontrado la afectación de los márgenes de resección como factor de riesgo (104), pero otros en cambio no (93), (105).

4. *Distensión gástrica.*

La isquemia motivada por la movilización de la plastia gástrica es un factor predisponente para la dehiscencia. La distensión gástrica postoperatoria podría incrementar la isquemia gástrica, siendo por lo tanto un factor predisponente. Urschel JD et al, en un modelo experimental con ratas midieron la perfusión tisular gástrica, antes y después de la devascularización parcial necesaria para realizar la plastia, y determinaron de nuevo este valor en ratas con y sin distensión gástrica postoperatoria. Concluyeron que la distensión gástrica se asocia a la dehiscencia de anastomosis (106).

5. *Acondicionamiento de la plastia.*

Para la movilización de la plastia es necesario realizar una devascularización parcial gástrica, con objeto de poder elevarla al tórax o a la zona cervical. Este procedimiento genera isquemia en la plastia, siendo esta isquemia un factor predisponente para la dehiscencia. Urschel JD et al, se plantean si un

acondicionamiento previo gástrico mejoraría la perfusión gástrica antes de realizar la anastomosis, al igual que se realiza en las resecciones hepáticas. Para ello, llevan a cabo un modelo experimental con ratas. Establecen dos grupos, uno de ratas en las que se realiza la resección y anastomosis en la misma intervención, y otro grupo en el que se realiza la devascularización gástrica en una primera intervención, y la anastomosis en una segunda que se realiza a las 3 semanas de la primera cirugía. Encontraron que en el grupo donde realizaban acondicionamiento vascular la perfusión tisular gástrica a las 3 semanas era igual a los niveles basales, mientras que en el otro grupo la perfusión tisular descendía tras la devascularización. En las ratas estudiadas el acondicionamiento vascular redujo la incidencia de dehiscencia (107).

6. Tratamiento neoadyuvante.

La amplia difusión de protocolos de quimiorradioterapia neoadyuvante en el cáncer epidermoide de esófago, y en menor medida en el adenocarcinoma, con mejoras discutibles en la supervivencia, ha suscitado el temor al incremento de la morbimortalidad operatoria. Los resultados son dispares quizás como consecuencia al menos de los hechos siguientes: protocolos terapéuticos diferentes (quimioterapia frente a quimiorradioterapia), pautas distintas (fármacos y dosis), ausencia de estudios aleatorizados, mezcla de pacientes con tumores epidermoides y adenocarcinomas, o tamaños muestrales pequeños.

Centrándonos en el protocolo universalmente admitido, radioterapia de 45 Gy y quimioterapia sensibilizadora concomitante a partir de derivados del platino y 5 fluorouracilo en el carcinoma epidermoide, puede señalarse que la mayoría de los grupos no perciben incremento en la morbimortalidad operatoria (108), (109). Sin embargo, otros autores, sea en trabajos personales (110) o en metaanálisis (111), concluyen que aunque la supervivencia global a 3 años es mejor, la mortalidad operatoria es sin duda más elevada. Ante estas dudas, parece razonable seleccionar al máximo qué pacientes se pueden beneficiar de la neoadyuvancia

(enfermedad local / locorregional avanzada frente a estadios más incipientes) y qué régimen terapéutico es el ideal (eficacia con menor morbimortalidad) (8)

MÉTODOS DE PREVENCIÓN DEL FALLO DE SUTURA.

En el capítulo anterior hemos citado los factores de riesgo de dehiscencia anastomótica, observando que la mayoría son difíciles de controlar. Se puede controlar la vascularización mediante una técnica adecuada. Igual ocurre con la tensión, con el tejido anastomótico sano, con la electrocoagulación y con la contaminación. Es por esto, que se buscan métodos de prevención de fallo de sutura que no sean influenciados por estos aspectos locales o sistémicos. A continuación, citaré los más importantes:

OMENTOPLASTIA.

El *epiplón mayor* ha sido utilizado desde hace mucho tiempo con diferentes propósitos por su capacidad para localizar la infección y cicatrizar microperforaciones.

Se piensa que cubriendo la anastomosis con un colgajo bien vascularizado de epiplón, este proporcionará oxígeno y nutrientes para mejorar la cicatrización. Además, el epiplón libera factor de crecimiento endotelial vascular, que es un potente factor angiogénico (112). Esta sustancia sería la responsable de acelerar la neovascularización en la línea de anastomosis (113).

La mayoría de los autores recomiendan la omentoplastia para la anastomosis torácica tras resección esofágica o de cardias. Hay pocas series que documenten esta eficacia cuando la anastomosis es a nivel cervical (114).

Qi-Fa-Ye utilizó esta técnica para prevenir la dehiscencia de anastomosis biliar en pacientes trasplantados hepáticos, con resultados esperanzadores (115). Chang D et al, la usaron en anastomosis rectales, obteniendo menor incidencia de fugas (116). Sin embargo, la utilidad de esta técnica no está bien establecida. Existen resultados dispares como el de Fethi Merad, que utilizó el colgajo de epiplón en

anastomosis rectales sin obtener diferencias en la incidencia ni en la clínica de la dehiscencia (117).

ADHESIVOS BIOLÓGICOS A BASE DE FIBRINA.

Desde 1970 hemos asistido a la introducción en cirugía de diversos tipos de *adhesivos a base de fibrina* en un intento de control anastomótico no influenciado por factores locales.

El primer estudio sobre este tipo de adhesivos biológicos lo realiza Matras en Viena en 1970 publicando los resultados de un ensayo experimental de reimplante en ratas (118). En 1972 y posteriormente en 1973, dos nuevas publicaciones de Matras y colaboradores, demuestran el beneficio de la anastomosis nerviosa con adhesivo de fibrina sobre la realizada mediante sutura microquirúrgica y el beneficio de estos adhesivos en el trasplante nervioso (119), (120). Así se demostraba (119) una regeneración axonal más organizada y con mejor mielinización en el grupo de animales cuya anastomosis se realizaba con adhesivos de fibrina que en aquellos a los que se aplicaba una sutura tradicional con puntos donde predominaba una proliferación de tejido conjuntivo (cicatriz conjuntiva).

En 1976 Spangler realiza el primer experimento clínico con este nuevo adhesivo consiguiendo la adhesión local de varios órganos estudiados y el control de la hemostasia en casos en donde habían fallado otros métodos de control tradicionales (121). Este control quirúrgico local con adhesivo de fibrina se confirmó por la evolución satisfactoria de los pacientes estudiados. Los autores concluyen ya entonces que los adhesivos a base de fibrina representan un sistema biológico completamente absorbible, a diferencia de otros de origen sintético, y con propiedades como la gran adherencia, elasticidad, consistencia y compatibilidad tisular que lo convierten en un arma de gran valor en el control local de las anastomosis o de la hemostasia en lugares donde ya se han agotado los recursos tradicionales de control o donde éstos no se pueden usar.

Desde los estudios de Matras y Spangler hasta hoy se han realizado publicaciones periódicas sobre la utilización de estas sustancias en modelos experimentales (122), (123), (124), (125), (126), (127), (128), (129), en endoscopia (130), (131), en cirugía torácica (132), (133), (134), en cirugía maxilofacial (120), (135), en cirugía cardiovascular (136), (137), en oftalmología (138), (139), en cirugía de la mano (129), en ginecología (140), (141) y en general en todas las especialidades quirúrgicas y médicas intervencionistas en el tratamiento de fístulas por endoscopia o de parches en la biopsia hepática (142), (143) entre otras aplicaciones. También se ha demostrado efectivo en la prevención de fístulas linfáticas tras linfadenectomía (144), (145).

En cirugía general se ha empleado también ampliamente en la prevención de la fístula o dehiscencia anastomótica (146), (147), (148), (149), (150), (151) tanto en anastomosis de bajo como de alto riesgo, en el control de la fístula pancreática (152), (153), en el traumatismo hepático y cirugía hepática en general (154), (155), (156) y en el tratamiento de las fístulas postoperatorias (157), (158), (151).

Hasta hoy el empleo de este tipo de sustancias ha sido por tanto muy amplio tanto en modelos experimentales como en clínica sin que quede ya ningún órgano donde no haya sido usado.

ENDOPRÓTESIS.

Los avances endoscópicos de las últimas décadas han provisto de un nuevo arsenal terapéutico, como es el empleo de prótesis autoexpandibles para el tratamiento de la obstrucción maligna gastrointestinal, biliar y colorrectal, un procedimiento con gran aceptación como alternativa a la cirugía, especialmente en el contexto de pacientes paliativos (159). Su uso en obstrucciones benignas es más controvertido (160), (161). Sin embargo, con la introducción de prótesis esofágicas recubiertas, se ha incrementado el interés por utilizarlas y comprobar su eficacia en el tratamiento de procesos benignos, y en el tratamiento de las

dehiscencias esofágicas (162), gastrointestinales (163) y colorrectales (159) obteniendo buenos resultados. A partir de esto, surge la idea de comprobar si las endoprótesis son eficaces para la prevención de los fallos de sutura. Tsereteli Z et al, realizó un modelo animal experimental utilizando endoprótesis recubiertas de poliéster en cerdos en los que realizaba resección de sigma y recto, y anastomosaba. El autor observó menor incidencia de dehiscencia en el grupo con endoprótesis (164). Sin embargo, son necesarios más estudios que avalen estos resultados.

DRENAJE TUBULAR.

Otro método propuesto en cirugía colorrectal es C-SEAL®. Se trata de un drenaje tubular compuesto por una delgada capa de poliuretano, de 4 cm de diámetro y 25 cm de longitud. Se coloca vía transanal con la endograpadora circular, y su función es cubrir la anastomosis. Transcurridos 10 días se va degradando y es eliminado por el organismo (165). Los resultados obtenidos en cirugía colorrectal hasta ahora es que no previene la dehiscencia pero sí disminuye su repercusión clínica (166).

FACTORES DE CRECIMIENTO.

Actualmente, se están realizando estudios experimentales con factores de crecimiento como método de prevención de fallo de sutura. El *bFGF-GH* (factor de crecimiento fibroblástico básico recombinante humano) es un factor de crecimiento que aumenta la actividad mitótica y síntesis de ADN, facilitando la proliferación de las células precursoras. Katsuno A et al, utilizó bFGF-GH en anastomosis pancreato-yeyunales en perros, observando que mejoraba la calidad del tejido de granulación, con un potente efecto angiogénico y acelerando la apoptosis. (167). Aimoto T observó este efecto al inyectar el bFGF-GH en la subserosa yeyunal de ratas en las que realizaba anastomosis pancreaticoyeyunales. Tampoco observó ninguna dehiscencia (168).

Otros factores de crecimiento, como el VEGF gen (factor de crecimiento endotelial vascular humano) se están estudiando con el mismo propósito. Partiendo de la idea de que la isquemia es una causa de dehiscencia, Enestvedt CK, realiza un modelo experimental con cerdos en los que realiza anastomosis esofagogástricas. Inyecta el factor en la submucosa, y posteriormente analiza su efecto, comprobando que en las anastomosis donde se había utilizado, el proceso de angiogénesis era mayor (169).

MALLA DE CELULOSA OXIDADA Y REGENERADA.

También se ha documentado el empleo de otros agentes hemostáticos como la *malla de celulosa oxidada* y regenerada de origen vegetal para la prevención de fugas en la anastomosis rectal. Madbouly KM utilizó este tipo de malla para reforzar la anastomosis de pacientes sometidos a resección anterior baja por cáncer rectal, observando menor incidencia de dehiscencia en el grupo con malla (170). A pesar de ello, se necesitan más estudios para comprobar su eficacia.

INHIBIDORES DE LAS METALOPROTEINASAS: DOXICICLINA.

Estudios experimentales revelan que la fuerza de la anastomosis intestinal disminuye progresivamente a partir del tercer día. Esto se debe al incremento en la actividad de las metaloproteinasas (familia de endopeptidasas implicadas en la degradación la matriz extracelular), produciendo degradación local a nivel de la línea de anastomosis. Esta actividad, además se incrementa si concurren eventos como peritonitis, etc. (165). Varios experimentos muestran que los inhibidores de las metaloproteinasas administrados sistémicamente consiguen disminuir el porcentaje de dehiscencias anastomóticas (171), (172). Sin embargo, el principal problema de esta terapia es su toxicidad cuando se aplica vía sistémica. Con el objeto de salvar este problema se han utilizado otros inhibidores menos potentes como la doxiciclina con poco éxito (173). Pasternak et al, en 2008, utiliza la doxiciclina de forma local en anastomosis intestinales, observando mayor fuerza

en la línea de sutura donde la aplicaba. Con esta aplicación local, evitaba además los efectos sistémicos (174).

Actualmente, el método más utilizado como prevención del fallo de sutura son los adhesivos biológicos a base de fibrina, que se han mostrado seguros, aunque en la revisión bibliográfica no hemos encontrado ningún ensayo clínico que demuestre la utilidad de estos productos en la prevención de dehiscencia anastomótica.

ADHESIVOS BIOLÓGICOS.

Un *adhesivo* se define como la sustancia o material que se aplica para unir superficies y establecer una resistencia a su separación debido a la adhesión (175), (176). Los *adhesivos tisulares* se definen como cualquier sustancia que polimeriza en contacto con una superficie tisular, creando una reacción exotérmica. Esta polimerización debe no solo unir los tejidos, sino también actuar como sellante para prevenir las fugas anastomóticas (175), (176). El término de *adhesión* se refiere a las fuerzas de atracción que actúan a través de los diferentes sustratos o superficies adherentes (175), (176). En el caso de los adhesivos quirúrgicos, estas fuerzas actúan mayormente para controlar hemorragias, restablecer tejidos dañados o aportar resistencia a los tejidos, evitando las fugas anastomóticas (177).

La idea de unir heridas, tejidos y anastomosis con colas o pegamentos es bastante antigua en la historia de la cirugía, conllevando la búsqueda de un adhesivo quirúrgico seguro, de acción rápida, biológicamente compatible y con la resistencia adecuada.

Hacia el año 1100 a. C. los egipcios desarrollaron una gran variedad de adhesivos que incluían la goma de acacia y muchos tipos de resinas vegetales. En el Papiro Quirúrgico de Edwin Smith, escrito en el 1700 a. C. probablemente por el médico egipcio Imhotep, se describe el cierre de lesiones con una sustancia consistente en una mezcla de cebada, avena y miel. También se sabe que las heridas practicadas durante el embalsamamiento no eran suturadas, sino cubiertas por cera de abejas. La cinta adhesiva tiene unos cuatro mil años de antigüedad siendo posiblemente más añeja que las suturas. Hunter recomendaba un método de “sutura seca” empleando tiras de yeso con vendas de París. Por otra parte el cirujano francés Ambrosio Paré propuso un método de “sutura indirecta” utilizando fragmentos adhesivos de lino, los cuales se pegaban a la herida directamente. En 1787, Haberlein observó que muchos artesanos cerraban sus llagas usando cola de carpintero diluida con agua. (178).

Los adhesivos tisulares son biomateriales o materiales sintéticos utilizados con fines terapéuticos, que deben reunir una serie de condiciones definidas por Cumberland en 1950, y Sales en 1953 (178):

- ✓ El material en cuestión no debe ser alterado físicamente por los tejidos.
- ✓ Debe ser químicamente inerte.
- ✓ Debe producir escasa o nula reacción a cuerpo extraño.
- ✓ No debe ser carcinogénico.
- ✓ No debe provocar reacciones de hipersensibilidad o alergia.
- ✓ Debe resistir la tracción mecánica adecuándose a los esfuerzos a los que es sometida la herida.
- ✓ Debe poder ser esterilizado sin perder sus propiedades.

En 1970 W. H. Heiss (179) establece las propiedades de un adhesivo tisular para uso quirúrgico:

- Alto poder adherente.
- Polimerización rápida sin cambio de volumen en medio húmedo.
- Baja toxicidad y ausencia de irritación tisular.
- Acción rápida, en unos segundos.
- No poseer propiedades carcinogénicas.
- Reabsorción lenta tras el cierre de la herida.
- Esterilización eficiente sin variar sus propiedades.

El adhesivo ideal es aquel que, además de tener estas características, permite la adhesión de los tejidos sin necesidad de otros medios quirúrgicos (como las suturas) (175), (176), (177). A pesar de los avances actuales en la aplicación quirúrgica de adhesivos, fundamentalmente en el cierre de heridas traumáticas o

electivas, no existe ninguno que permita afrontar el intestino sin necesidad de sutura manual o mecánica.

Los adhesivos biológicos pueden ser utilizados para: (180)

- Favorecer la hemostasia: permiten la formación local del coágulo y actúan paralelamente al sistema de coagulación del paciente aumentando la hemostasia local.
- Sellar los tejidos: previniendo la fuga anastomótica.
- Estimular la liberación local de sustancias exógenas como factores de crecimiento y líneas celulares. Esta utilización está poco documentada y puede ser una de sus futuras aplicaciones.

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE LOS ADHESIVOS TISULARES MÁS UTILIZADOS EN CIRUGÍA.

Existen cinco grupos fundamentales de adhesivos tisulares que son:

1. Sellantes de fibrina:

Consisten en la combinación de trombina y fibrinógeno. Algunos incluyen pequeñas dosis de cloruro cálcico, factor XIII o antifibrinolíticos como la aprotinina. Estos productos permiten la formación de un coágulo que se utiliza como hemostático o sellante. Son hemoderivados procedentes de plasma humano o bovino, lo que se considera de alto riesgo por la posibilidad de transmisión de infecciones virales. Algunos estudios muestran solo la transmisión de parvovirus B19 en este tipo de sellante y lo consideran un riesgo mínimo si se realiza una purificación adecuada de las proteínas plasmáticas (181). En algunos países como Canadá, Estados Unidos y Alemania existen bancos de sangre que producen y comercializan este tipo de sellante con excelente seguridad.

2. Compuestos con base de albúmina (goma de glutaraldehído):

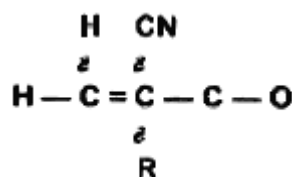
Se basan en la combinación de compuestos de adhesión y albúmina. Algunos son referidos en la literatura como goma de gelatin-resorcinol-formaldehído-glutaraldehído. El más utilizado actualmente en la cirugía es el BioGlue, que es producto de la unión de la albúmina bovina con glutaraldehído. Las desventajas de estos adhesivos vienen dadas por su toxicidad y efectos inflamatorios en las zonas aplicadas. Hasta la fecha ninguna de las gomas basadas en formaldehídos han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos (182).

En el mercado europeo existe un único sellante de este tipo, en concreto el Bioglue® comercializado por la casa Palex. Se presenta en dos aplicadores, uno de los cuales contiene un preparado de seroalbúmina bovina y el otro glutaraldehído; ambos productos deben mezclarse para producir la polimerización en una sustancia sellante de color ámbar. Para disminuir el riesgo de transmisión de la encefalopatía espongiforme bovina, el suero bóvido empleado en la fabricación se obtiene de países con mínimo riesgo y se somete a un proceso de purificación validado para la eliminación de priones. La adhesión se produce por la reacción entre el glutaraldehído y los grupos amina aportados por el aminoácido lisina, presente tanto en la seroalbúmina bovina como en las proteínas de la matriz extracelular y de la superficie de la célula.

3. Cianoacrilatos:

Fueron descubiertos por Ardis en 1949, pero hasta diez años después no se publicó el primer artículo sobre su uso como adhesivo, evaluando sus propiedades físico-químicas como pegamento industrial, aunque sugiriendo su utilidad médica. (183).

Desde el punto de vista químico, estos adhesivos son monómeros que polimerizan en contacto con superficies húmedas. La fórmula general de la molécula de cianoacrilato descubierta por Coover en 1959 es $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CN})-\text{COOR}$. (184).



El alkyl-2-cyanoacetato se obtiene mediante el proceso de esterificación de Fisher entre el éster glicolato y el ácido cianoacético. Posteriormente con la reacción entre el alquil-cianoacetato y el formaldehído al vacío y con calor se obtiene un monómero líquido parecido al agua en su aspecto y viscosidad, el cianoacrilato. El número de carbonos del grupo alquilo (cadena lateral-R) puede variar desde uno (metil-cianoacrilato) hasta seis (butil-cianoacrilato) u ocho (octil-cianoacrilato); cada uno de estos compuestos tienen su peculiar comportamiento biológico.

Las primeras publicaciones sobre su uso clínico aparecieron en los años sesenta. El metil-2-cianoacrilato (monómero de Eastman 910®) fue el primer derivado empleado como adhesivo quirúrgico, rechazado por su potencial tóxico (184). Posteriormente se desarrollan los derivados de cadena larga; el etil-2-cianoacrilato (Krazy Glue®), el isobutil-2-cianoacrilato (Bucrylate®) y el octilcianoacrilato (Indermil®) (178).

La velocidad de polimerización de estos adhesivos depende de la longitud de la cadena lateral, siendo los de cadena corta los más rápidos en hacerlo. Este proceso, que es exotérmico, se produce con cualquier grado de humedad y a temperatura ambiente al contactar con sustancias aniónicas, formando dos largas cadenas que resultan en una sólida película que se adhiere a ambas superficies a unir. Esta fina capa adhesiva desaparece entre los siete y los catorce días sin necesidad de retirarla. Para mantenerlo en estado líquido, se añaden ácidos débiles, pues este medio retrasa la polimerización, de tal forma que al aplicarlo sobre una superficie aniónica (tejidos, sangre...) el medio ácido es neutralizado, polimerizando con rapidez (185), (186).

Aunque los primeros trabajos afirmaban un escaso poder tóxico, estudios más recientes aseguran su citotoxicidad, siendo menos citotóxicos los de cadena larga (butil y octil-cianoacrilato) que los de corta (etil y metil-cianoacrilato). Esta diferencia se relacionó inicialmente con el calor generado durante el proceso exotérmico de la polimerización y con la producción de compuestos citotóxicos. En la actualidad se cree que el daño tisular es causado principalmente por una reacción oxígeno dependiente, resultado de la activación del tromboxano A₂, que produce isquemia local y trombosis. El cianoacrilato es descompuesto en formaldehído y mediadores del carbonilo que reaccionan con los citados radicales produciendo la destrucción de las células (187), (188), (189).

Los cianoacrilatos son bacteriostáticos, no producen dolor al ser aplicados y producen una reacción térmica mínima cuando se aplican en piel seca. Cuando se utiliza para reparar heridas, estas deben ser recientes, estar limpias, poco hinchadas, con bordes nítidos, y los tejidos deben unirse sin tensión (182), (186), (190), (191), (192).

Los cianoacrilatos presentan las siguientes ventajas (192):

- Los cianoacrilatos de cadena hidrocarbonada larga, como el hexil, octil y decil derivados, muestran mayor utilidad como adhesivos quirúrgicos ya que producen polímeros que se degradan lentamente liberando pequeñas cantidades de productos tóxicos, permitiendo un mejor aclaramiento tisular. Con estos compuestos sólo se ha comprobado una reacción inflamatoria crónica leve por reacción a cuerpo extraño del tipo de células gigantes multinucleadas (193).

4. Derivados de polietilenglicol (PEG):

Son compuestos de polímeros espesantes y humectantes, más agua y absorbentes. Son útiles para el desbridamiento autolítico de las heridas infectadas, favoreciendo la cicatrización (178).

Aplicables en cirugía torácica existen en la actualidad sólo tres sellantes derivados o que contengan polietilenglicol (PEG). Todos ellos se presentan en dos aplicadores que deben ser mezclados para obtener el sellador. Estos son:

El Coseal® de la casa Baxter: está constituido por dos glicoles de polietileno sintético, una solución de cloruro de hidrógeno diluida y otra de carbonato y fosfato sódico. Tuvo su uso inicial como hemostático, y actualmente este hidrogel sintético se utiliza como sellante alrededor de zonas de sutura en cirugía torácica y cardiovascular y en pacientes sometidos a cirugía cardíaca o abomino-pélvica, para prevenir o reducir la incidencia, gravedad y extensión de la formación de las adherencias postquirúrgicas (178).

Más recientemente se ha presentado en el mercado el Pleuraseal® de la empresa Tyco Healthcare, enfocado exclusivamente hacia la reducción de fugas aéreas en cirugía torácica. Está compuesto por una solución éster de polietilenglicol y por otra de amina de trilisina. (178).

El Focalseal®, actualmente en desuso y denominado en nuestro país Advaseal®, comercializado por Ethicon de Johnson & Johnson Medical, está constituido por PEG modificado en segmentos más cortos (diacrilato) y eosina Y que actúa como fotoiniciador, ya que para que se produzca la polimerización es necesaria la aplicación de una luz de xenón. Es el único producto aprobado por la FDA.

Los adhesivos derivados de PEG polimerizan como un hidrogel que se sitúa entre los intersticios del tejido formando un enlace tenaz, y debido a su elasticidad se adaptan bien a la expansión tisular natural. Los polímeros forman entre sí y con los tejidos circundantes uniones químicas covalentes lo que les hace muy adherentes. Al ser sus componentes sintéticos en su totalidad no presentan riesgos de transmisión viral. Su hidrólisis se produce de cuatro a ocho semanas tras su aplicación y la respuesta tisular inflamatoria que provocan es discreta. Su degradación es segura incluso a dosis elevadas, si bien hay que ser precavido en

situaciones de insuficiencia renal severa, ya que esta es su vía de eliminación (178).

5. Adhesivos basados en colágeno:

Son relativamente nuevos. Dos de ellos, el FloSeal® y el Proceed® son compuestos idénticos, hechos por la combinación de colágenos y trombina bovina.

El Floseal® consiste en una matriz formada por gránulos de gelatina de origen bovino y trombina humana, que forma un coágulo en el sitio de la hemorragia. Fue aprobado por la FDA en 1995. Está indicado en procedimientos invasivos o quirúrgicamente invasivos como complemento de la hemostasia cuando el control de la hemorragia mediante ligadura o procedimientos convencionales no sea efectivo o práctico.

Otro producto, el CoStasis®, tiene además plasma humano autólogo. En general, estos compuestos han demostrado excelentes resultados, pero se requiere estudios a largo plazo para poder definir mejor sus beneficios en cirugía (194), (195).

Una vez hablado de los principales adhesivos tisulares, nos centraremos exclusivamente en los ***SELLANTES DE FIBRINA***, ya que son el objeto de nuestro estudio.

SELLANTES DE FIBRINA.

➤ *MECANISMO DE ACCIÓN Y COMPOSICIÓN DE LOS SELLANTES DE FIBRINA:*

➤ *Mecanismo de acción.*

Aunque existen pequeñas diferencias a nivel individual en los componentes de cada tipo, todos los sellantes de fibrina imitan los estadios finales de la cascada de la coagulación.

Esquema de la cascada de la coagulación

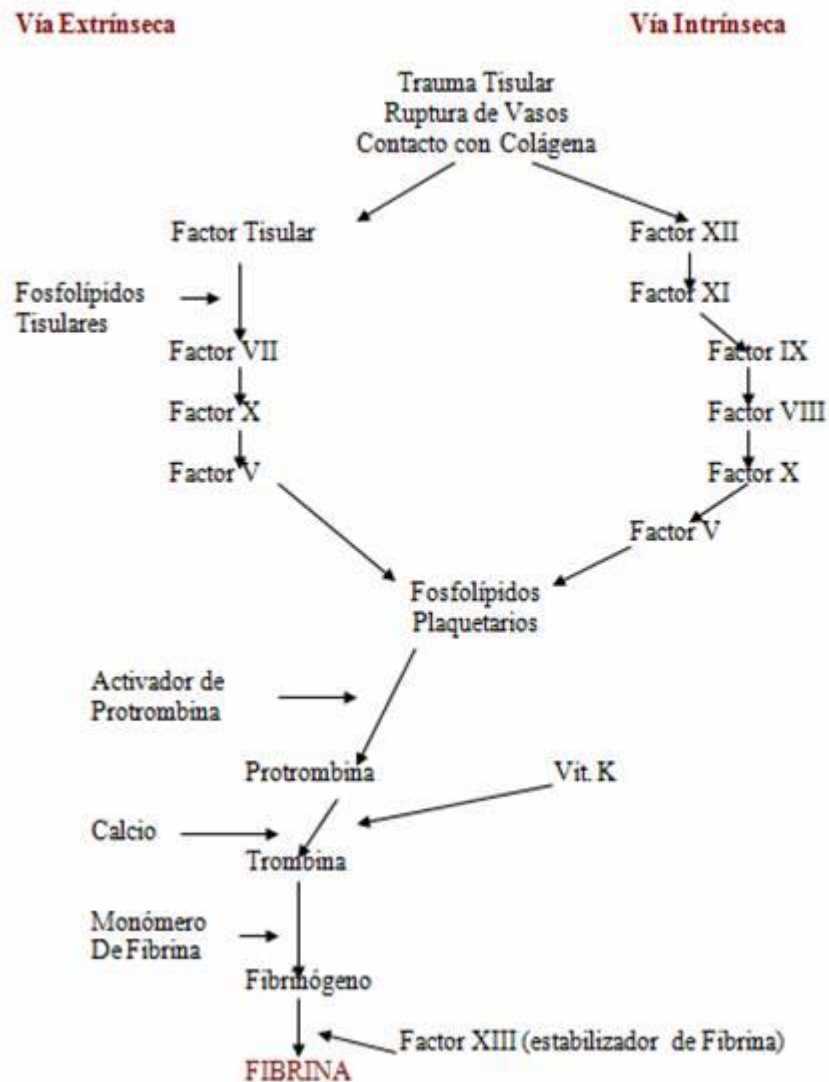


Fig 1. Esquema de la versión tradicional del sistema de la coagulación. (196).

Como se observa en la figura 1, el último paso de la cascada de coagulación comprende el paso de fibrinógeno a fibrina, gracias a la interacción con la trombina, en presencia de Ca^{2+} . La molécula de fibrinógeno humana es una glucoproteína compuesta de tres pares de cadenas polipeptídicas (Aa,Bb,g)² que forman una molécula con dos mitades simétricas. El fibrinógeno bajo la acción de la trombina se transforma en fibrina (a,b,g)² con liberación de dos moléculas de fibrinopéptido A y B. Los monómeros de fibrina formados, polimerizan en dímeros y posteriormente se unen entre sí mediante enlaces covalentes, por acción del factor XIII previamente activado por la trombina y en presencia de iones de

calcio. Los monómeros de fibrina polimerizan para formar filamentos largos de fibrina que son estabilizados por el factor XIII (FXIIIa). (196)

La fibrina producida, se adhiere a los tejidos expuestos tras la lesión tisular, con especial afinidad hacía las fibras de colágeno. La malla de fibrina formada sirve de soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización. Este proceso depende de muchos factores y entre ellos, de la trombina, fibrina y factor XIII que estimulan la proliferación de fibroblastos. (197).

La etapa siguiente del proceso de curación de las heridas es la degradación de la malla de fibrina mediante proteólisis y fagocitosis de la misma. La fibrinólisis depende entre otros factores de la presencia de los activadores tisulares del plasminógeno, cuya concentración puede variar de un tejido a otro. Así, la etapa final es la sustitución de la malla de fibrina por tejido conjuntivo y después la formación de un tejido de cicatrización. En el proceso de curación de la herida, se reabsorbe completamente el adhesivo de fibrina solidificado en dos semanas (196).

Las fórmulas de los pegamentos de fibrina contienen una solución con dos componentes separados, un concentrado proteico adhesivo liofilizado que contiene sustrato de fibrinógeno de origen humano y factor XIII, y una solución de trombina liofilizada. La solución de trombina generalmente tiene cloruro de calcio y algún producto antifibrinolítico para prevenir una rápida fibrinólisis. Los componentes de la solución se reconstituyen en dos jeringas separadas con agua estéril antes de su uso. (196).

La velocidad de formación del coágulo y las características del mismo varía en función del tipo de sellante (198).

➤ ***Componentes de los sellantes de fibrina.***

Aunque la composición exacta de los diferentes sellantes de fibrina varía considerablemente según el producto, los componentes esenciales son fibrinógeno, trombina y cloruro cálcico. (196).

El *fibrinógeno* es el sustrato a partir del cual en presencia de trombina se obtienen polímeros de fibrina. La *trombina* también activa el factor XIII, el cual proporciona estabilidad al coágulo para mantener los cambios en las cadenas de fibrina. El factor XIII puede ser endógeno, aunque puede ser incluido en las preparaciones comerciales, y por último, el *cloruro cálcico*, que proporciona una fuente de iones de Ca, que son esenciales en varios pasos de la cascada de la coagulación. (196).

La *fuerza mecánica del coágulo* formado, dependiente del número de entrecruzamientos de fibrina, se relaciona principalmente con la concentración del fibrinógeno (199), (200). Saltz et al (199) mostró que la fuerza de adhesión del coágulo se relaciona directamente con la concentración de fibrinógeno del sellante de fibrina.

La *velocidad de formación* del coágulo, en cambio, viene determinada por la concentración de trombina. Incrementando la concentración de trombina in vivo de 20 a 1000 IU/mL se incrementa la velocidad de formación del coágulo de 30 segundos a casi instantáneo (201). A pesar de que el coágulo puede aparecer casi instantáneamente, las propiedades mecánicas del mismo se desarrollan al cabo de horas.

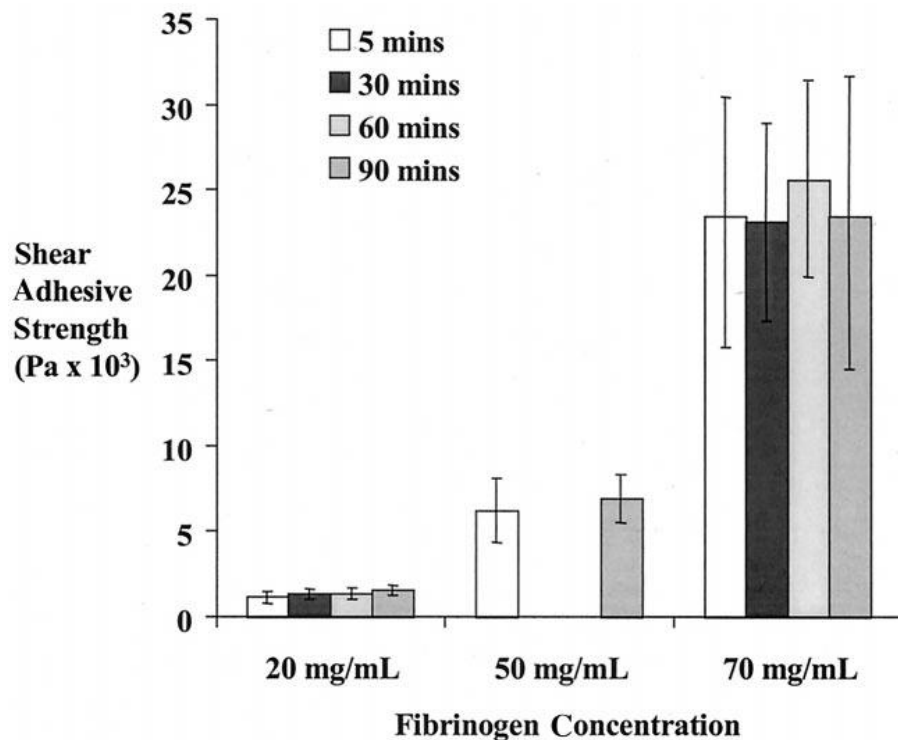


Fig.2. Rotura de la tensión del coágulo de fibrina en función de la concentración de fibrinógeno. (196)

Las preparaciones comerciales incluyen otros componentes como son: factor XIII, aprotinina y ácido tranexámico.

- **Factor XIII:** incluido en varias preparaciones añade fuerza tensil y estabilidad al coágulo de fibrina. El factor XIII es una proenzima que activa a la trombina en presencia de iones de calcio. También se conoce como factor estabilizador de la fibrina. La forma activa del FXIII establece uniones entre las cadenas de fibrina, estabilizando de esta forma el coágulo y consiguiendo una mayor fuerza tensil. De esta forma, la estabilidad del coágulo frente a la lisis es mayor, y la capacidad de los fibroblastos de adherirse y migrar dentro del coágulo también se mejora.

- **Aprotinina:** es un inhibidor de las proteasas incluyendo tripsina, quimotripsina, plasmina, activador tisular del plasminógeno y calicreína tisular y plasmática (196). La aprotinina se añade con el objeto de evitar una lisis rápida del coágulo estable, proceso que es mediado por la tripsina. La aprotinina y el ácido tranexámico, juegan un papel importante en el mantenimiento de la adherencia,

prolongando la hemostasia, y de esta forma la estabilidad del coágulo. Pipan et al (202) estudiaron los efectos de la adición de aprotinina, ácido aminocaproico y ácido tranexámico a los sellantes de fibrina. Observaron que la vida media del coágulo podía incrementarse añadiendo antifibrinolíticos al preparado. El ácido tranexámico incrementaba la vida media del coágulo en tres horas, mientras que la aprotinina la incrementaba en 72 horas.

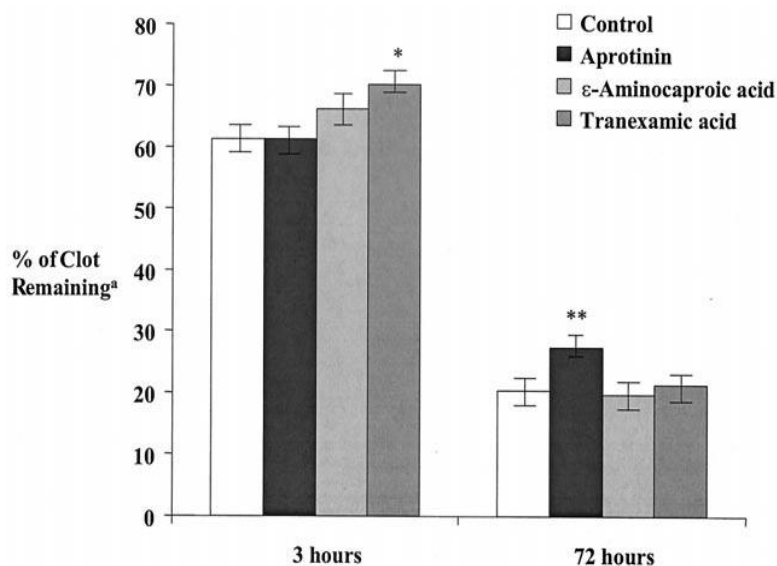


Fig. 3. Porcentaje de coágulo que permanece en un injerto de piel. (196)

En el esquema anterior observamos que el porcentaje de coágulo que permanece a las 72 horas, es mayor cuando se utiliza aprotinina en el preparado. Sin embargo, este porcentaje es mayor a las 3 horas si utilizamos ácido tranexámico.

La concentración de los principales componentes de los pegamentos de fibrina varía según el fabricante (93), (201), (203). La concentración del fibrinógeno oscila entre 40 y 110 mg/mL, y la del factor XIII de 20 a 80 U/mL. La trombina puede ser de origen bovino o humano, y su concentración varía desde 4 a 1000 UI/mL. Por último, los inhibidores de la fibrinólisis pueden ser añadidos o no.

CLASIFICACIÓN DE LOS SELLANTES DE FIBRINA.

El uso inapropiado de términos como “crioprecipitados”, “pegamentos de fibrina homólogos”, “sellantes de fibrina autólogos”, y “pegamentos tisulares sintéticos” han generado confusión acerca de los ingredientes específicos de los sellantes de fibrina.

En esencia, existes 3 tipos fundamentales de sellantes de fibrina: (204)

- a) Autólogos.
- b) Homólogos.
- c) Sintéticos / comerciales.

SELLANTES DE FIBRINA AUTÓLOGOS Y HOMÓLOGOS.

Los sellantes de fibrina autólogos y homólogos son derivados de crioprecipitado. El crioprecipitado es un componente sanguíneo humano, obtenido a partir del plasma fresco congelado. Es un concentrado de proteínas plasmáticas de alto peso molecular que precipitan en frío. Contiene fibrinógeno, factor VIII, factor von Willebrand, factor XIII, y fibronectina. La fibronectina es una glicoproteína plasmática, que ayuda en el anclaje del tapón plaquetario en el lugar de la herida, promoviendo la migración de fibroblastos al coágulo (205), (206). El crioprecipitado puede ser preparado desde el plasma de un único o de múltiples donantes, o de una fuente autóloga, si la sangre ha sido donada previamente.

Contiene una elevada concentración de fibrinógeno, que tiene efecto sellante y hemostático. Los sellantes de fibrina natural, derivan del crioprecipitado del plasma del propio paciente (autólogo) o de un donante (homólogo), y pueden ser usados como adhesivos tisulares.

Si el crioprecipitado es usado exclusivamente por su actividad fibrinógena, basta con una bolsa de 10 mL. Diez milímetros de pegamento de fibrina es suficiente para la mayor parte de las aplicaciones clínicas. (207) La trombina bovina se añade antes del uso para conformar el “crioprecitado” o “gel”. Hay diferentes

formas para obtener la mezcla adecuada de fibrinógeno, fibronectina, clacio y trombina bovina (207) (208) (209) (210).

La *donación autóloga* puede realizarse antes de la cirugía (el paciente acude antes de la intervención para la donación) o en la mesa de operaciones. La ventaja de la donación autóloga, en cualquiera de sus formas, es que elimina el riesgo de transmisión viral. Sin embargo, hay problemas inherentes a su uso. Algunos hospitales requieren para la donación autóloga que el paciente done una unidad de sangre dos días antes de la intervención, lo que incrementa la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes perioperatoriamente. Tampoco pueden aplicarse en pacientes politraumatizados ni en emergencias. El tiempo medio de preparación del *crioprecipitado autólogo* es de 30 minutos y el coste medio es de 100.00 dólares (204).

Los *crioprecipitados homólogos* tienen los mismos ingredientes que los autólogos. La mayor ventaja del donante único es que el crioprecipitado, una vez realizado, puede ser usado durante 2 semanas manteniéndolo a 4° C. Antes de su uso, la trombina bovina es mezclada con este producto. Este método de preparación, aunque no es usado de forma rutinaria desde la introducción de pegamentos sintéticos, cuesta una media de 30-40 dólares (204) por bolsa. Cada unidad de crioprecipitado homólogo contiene aproximadamente 150 mg de fibrinógeno. (207).

Las dos principales desventajas del uso de crioprecipitados son la posibilidad de transmisión de enfermedades virales y la presencia de trombina bovina. El riesgo estimado de infección a partir de una unidad de sangre sometida al proceso de screening es de 1:63.000 y 1:103.000 para la hepatitis B y C respectivamente, y de 1:450.000 a 1:660.000 para VIH. (211) (212).

Desde 1955, hay 126 casos documentados de pacientes que han generado anticuerpos contra el factor V tras la exposición a la trombina bovina. El 33% de ellos presentaron complicaciones hemorrágicas (213).

Estudios recientes indican que la trombina humana es un potente antígeno capaz de favorecer la producción de anticuerpos contra el factor V y otros factores de la coagulación (213), (214). El mecanismo exacto no es aún bien conocido.

SELLANTES DE FIBRINA SINTÉTICOS / COMERCIALES.

Actualmente, hay 2 sellantes de fibrina aprobados por la FDA en Estados Unidos: Tisseel® (Tissucol® en España, Baxter Healthcare) y Hemaseel® (Haemacure Corp). Ambos productos son idénticos y no hay diferencias en su uso.

Los ingredientes de estos sellantes son:

1. Concentrado de fibrinógeno y factor XIII.
2. Inhibidor de fibrinólisis bovina (aprotinina).
3. Trombina humana.
4. Cloruro cálcico.

El nombre de “sintético” debería ser reemplazado por el término de “comercial”, debido a que la concentración de fibrinógeno y de trombina, actualmente son derivados del plasma humano. Los procesos de detección viral son muy rigurosos e incluyen cromatografía, tratamiento de pH, filtración, pasteurización, tratamiento con detergentes disolventes y controles rutinarios sanguíneos realizados por FDA.

La mayor ventaja de los sellantes de fibrina sintéticos es su disponibilidad y fácil uso. Aunque estos productos son más caros que los sellantes homólogos o autólogos, se espera que en un futuro bajen sus precios. Actualmente, su precio es de 145,83 € por cada 2 mL.

EFFECTOS ADVERSOS.

Podemos dividirlos en dos categorías:

- a) Relacionadas con los ingredientes del producto.
- b) Relacionadas con su uso clínico.

Los principales efectos adversos de los sellantes de fibrina son:

✓ *Transmisión viral.*

El riesgo de transmisión viral de los sellantes de fibrina es un tema todavía en debate. Teóricamente, los virus podrían permanecer en las preparaciones a pesar de las técnicas de eliminación viral y transmitirse al paciente. Esto podría dar lugar a la transmisión de: virus de hepatitis B, hepatitis C, leucemia de células T asociadas al virus HTLV.III/LAV, VIH, y otros posibles virus como VIH-2, Epstein-Barr, herpes simple, citomegalovirus y varicela zoster (215).

Entre las medidas estándar utilizadas para prevenir las infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de la sangre o del plasma humano se encuentran:

- selección de donantes.
- examen de las donaciones individuales y de las reservas de plasma para detectar marcadores específicos de infecciones.
- procesos de fabricación efectivos para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos conocidos y/o desconocidos. Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus con envoltura como el VIH, el VHB y el VHC, así como para el virus sin envoltura VHA. Sin embargo, parecen tener un efecto limitado para virus sin envoltura como el parvovirus. No obstante, la donación de plasma sanguíneo se asocia a un bajo riesgo de transmisión viral, el equivalente al de transfundir un concentrado de hematíes (216). De esta forma, el riesgo estimado de infección viral por unidad de plasma transfundida es de 1/63000 y 1/103000 para la hepatitis B y C (211) respectivamente, y de 1 /450000 a 1/660000 para VIH (212). El riesgo de transmisión viral por vial de sellante que se ha calculado es menor de 1 por 10(-15) para HIV, HCV, HBV y HAV (217).

Recientemente, Hino et al (218) mostró 3 casos de transmisión de *parvovirus B 19* asociadas a la utilización de sellantes comerciales. Esto ha sido atribuido al uso de calor seco para inactivar virus, técnica que es ineficaz en el caso de los parvovirus. Afortunadamente, la mayoría de los adultos tienen anticuerpos contra parvovirus, y si ocurre la infección, suele ser leve (salvo en embarazadas y neonatos donde puede llegar a ser mortal). Desde la publicación de Hino et al, las compañías han empezado a utilizar el test de reacción en cadena de la polimerasa para detectar parvovirus. Hoy, en la mayoría de los hospitales el uso de pegamentos de fibrina homólogos han sido sustituidos por comerciales o autólogos. (218). Kawamura M et al en un estudio en 85 pacientes demostró que más del 20% de los pacientes eran infectados por parvovirus B19 después de la cirugía en la que se usaba sellante de fibrina. (219). Actualmente, el riesgo estimado de transmisión de parvovirus es de 1 por 500000 viales para el fibrinógeno y menos de 1 por 10(7) para los viales de trombina (217).

✓ *Reacciones de hipersensibilidad.*

Existen varios problemas potenciales en relación con los ingredientes de los sellantes de fibrina y su forma de aplicación. Así, Beriplast P (Aventis Behring, Marburg, Germany), un sellante de fibrina europeo conocido, con más de 5 millones de aplicaciones, ha presentado 29 casos de hipersensibilidad bovina, provocados por su componente *aprotinina de origen bovino*. Esta reacción puede aparecer tras la primera exposición en pacientes susceptibles o tras varias aplicaciones (220), y hay que tener en cuenta que incluso haciendo una historia detallada, es difícil identificar a los pacientes con anticuerpos específicos para aprotinina. Por ello, se recomienda una exposición corta con intervalos al menos de 6 meses (221).

✓ *Coagulopatías.*

Se presentan fundamentalmente cuando se utilizan preparados que contienen *trombina de origen bovino*. La coagulopatía que tiene lugar es de origen

inmunológico y está producida por la presencia de anticuerpos contra el factor V de origen bovino que contiene la trombina bovina, y que provocan la neutralización del factor V del paciente, lo que origina un sangrado prolongado (222).

✓ *Fenómenos tromboembólicos.*

El uso intravascular de los sellantes de fibrina está claramente contraindicado, debido a que la fibrinólisis secundaria a la formación del coágulo puede teóricamente dar lugar a problemas tromboembólicos. Por lo tanto, su uso sólo es tópico.

✓ *Complicaciones medulares y/o craneales.*

Existe al menos un estudio que recoge casos en los que el sellante de fibrina se extendió al líquido cefalorraquídeo, apareciendo complicaciones craneales y/o medulares en estos pacientes. Sin embargo, parece que la principal causa de estas complicaciones es atribuible a la técnica quirúrgica y no al empleo de sellantes (223).

✓ *Necrosis y seromas.*

También se han descrito casos de necrosis y seromas en intervenciones quirúrgicas plásticas faciales, con necrosis del injerto tras su aplicación. Esto se ha atribuido al empleo de una capa demasiado gruesa de pegamento, que actúa como barrera mecánica, impidiendo la formación de la neovascularización del injerto. Por lo tanto, se recomienda siempre emplear una fina capa a fin de evitar estos problemas (224). El exceso de pegamento también puede interferir en la regeneración nerviosa y en la formación de hueso en pacientes con trasplante óseo (225).

✓ *Adherencias postquirúrgicas.*

La formación de adherencias postquirúrgicas como consecuencia del uso de sellantes de fibrina es un tema controvertido. Mientras series como la de Zimmernann et al (225), muestran la formación de adherencias tras el uso de sellantes de fibrina en pacientes con cirugía torácica, en otras no se obtienen los mismos resultados. Sorprendentemente para muchos investigadores, el uso de sellantes de fibrina a menudo se ha relacionado con una disminución de las adherencias postoperatorias.

La eficacia de los sellantes de fibrina para reducir las adherencias se ha demostrado en modelos experimentales en los que se realizaban diferentes procedimientos como: excisión del peritoneo parietal muscular (226), (227), (228) sutura de defectos de peritoneo, laceraciones parciales de tendones (229), (230), lesión iatrogénica uterina (231), (232), cirugía cardíaca abierta (233), y parches de peritoneo para el ciego (234).

Se han obtenido los mismos resultados en estudios clínicos. Así, Donnez J et al, y Takeuchi H et al muestran cómo el uso de sellantes de fibrina en pacientes con cirugía ovárica (exéresis de quistes en el tratamiento de endometriomas), reducía la formación de adherencias periováricas. (235), (236).

Estas observaciones nos llevan a la pregunta de cómo los sellantes de fibrina reducen las adherencias postoperatorias. Una respuesta lógica es porque facilitan la coagulación en el lugar donde se aplican, minimizando el sangrado y el exudado serosanguinolento del tejido lesionado, permitiendo de esta forma, reducir el acúmulo de masa fibrinosa entre los tejidos contiguos. De hecho, en estudios realizados la década pasada, se demostró que la trombina inducía la hemostasia en modelos animales en conejos, y favorecía la antiadhesión gracias a la ausencia de sangre en los tejidos (237).

Otra posible respuesta está relacionada con la actuación del activador tisular del plasminógeno. En el proceso de formación de adherencias, una vez formada la masa fibrinosa, si esta no es degradada por el activador del plasminógeno procedente de las células mesoteliales y de los fibroblastos de alrededor, entonces los fibroblastos depositan material en la matriz extracelular de los tejidos dañados favoreciendo la creación de adherencias. De otra forma, si la actividad del activador tisular del plasminógeno es correcta, la masa fibrinosa se aclara, y los fibroblastos no pueden migrar más allá de la superficie tisular, y así el peritoneo se restablece sin adherirse las superficies tisulares adyacente (238), (239).

Michael P Diamond en su estudio demuestra que tras la aplicación de sellantes de fibrina se incrementan los niveles de ARN del activador tisular del plasminógeno, dando lugar a un incremento en su actividad, reduciendo las adhesiones. Sin embargo, se necesitan más estudios que confirmen estos cambios en la expresión del ARN que den lugar a diferencias en la cantidad y actividad proteica (240).

✓ *Otros.*

En Europa, la comercialización de estos productos es costosa, aproximadamente 100 euros por ml (241).

Hay que tener en cuenta una serie de consideraciones técnicas. Los sellantes de fibrina hay que descongelarlos durante 20 minutos. Los componentes son aplicados de forma secuencial o simultánea a través de una doble jeringa o un catéter de aguja doble. Puede ocurrir la obstrucción del catéter por una coagulación prematura. (242).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y BIBLIOGRÁFICOS DE LA UTILIZACIÓN DE ADHESIVOS BIOLÓGICOS COMO MÉTODO DE PREVENCIÓN DE DIFERENTES COMPLICACIONES EN CIRUGÍA ABDOMINAL.

Tissucol ha sido utilizado con fines hemostáticos, para reforzar líneas de sutura y para mejorar la cicatrización (243). La mayoría de las publicaciones muestran su éxito para prevenir o limitar el sangrado (243), (201). Se ha aplicado en cirugía cardiovascular, ortopédica, torácica, hepática, pancreática, pulmonar y en odontología y más recientemente, en anastomosis colónicas y gastroentéricas durante cirugía bariátrica (244).

A continuación, expondré su uso en las diferentes áreas de la cirugía digestiva:

CIRUGÍA PANCREÁTICA.

En 1978, se comienzan a utilizar los sellantes de fibrina para prevenir la fístula pancreática (244). Desde entonces, se han publicado múltiples estudios acerca de su uso en procedimientos como la resección de cabeza (245), (246) y cuerpo pancreático (247), en el trauma pancreático, así como en el tratamiento de la fístula pancreática de bajo débito (248).

Aunque varios estudios experimentales (249), (250), (251), parecen indicar que el uso de sellantes de fibrina es beneficioso y reducen el porcentaje de fístulas, los resultados y conclusiones de los estudios clínicos son contradictorios.

Kram et al. (246) publicaron una serie de 15 pacientes: 10 traumas pancreáticos y 5 pacientes con patología benigna, en los que utilizaron el sellante para reforzar las suturas y anastomosis pancreaticointestinales. En el postoperatorio, ninguno

de los pacientes presentó fístulas, abscesos o pseudoquistes. El nivel de evidencia de este estudio es de 4.

Tashiro et al. (146), comparan el resultado (252) de pancreaticoyeyunostomías en 112 pacientes: 42 con (grupo I) y 70 sin (grupo II) refuerzo de la anastomosis con sellante de fibrina. Sólo 1 paciente en el grupo I (frente a 2 pacientes en el grupo II) tuvo una fuga menor, y no hubieron fístulas mayores o muertes en el grupo I (frente a 1 fallecimiento a causa de una fístula mayor en el grupo II). Los autores recomendaron en base a los resultados el uso de sellantes de fibrina para la prevención de dehiscencias pancreáticas en anastomosis pancreaticoyeyunales, especialmente cuando el parénquima pancreático estaba sano. El nivel de evidencia es 3.

Suzuki et al. (252) llevaron a cabo un estudio prospectivo randomizado para evaluar el uso de sellantes de fibrina, en 56 pacientes en los que realizaron una pancreatectomía distal por cáncer gástrico o enfermedad pancreática. Se utilizó el sellante en 26 casos, tras la ligadura y sutura del conducto pancreático; en el resto (grupo control) se realizó una sutura simple. Definieron la fístula pancreática como la salida de líquido durante más de 7 días postoperatorios con una concentración de amilasa 3 veces superior a los niveles plasmáticos. La incidencia de fístula pancreática media fue del 28,6%. La fístula postoperatoria tuvo lugar en 4 pacientes (15,4%) del grupo donde se empleó el sellante y en 12 pacientes (40%) en el grupo control ($p=0,04$). El porcentaje de fístula pancreática también fue menor en el grupo de sellante de fibrina comparando sólo los pacientes con cáncer gástrico o aquellos con enfermedad pancreática, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los autores recomendaban el uso de sellantes de fibrina como método profiláctico.

En 1994, Andrea et al (253), publicaron sus resultados en 97 pacientes en los que realizaron resecciones pancreáticas, de los cuales 46 tenían enfermedades pancreáticas inflamatorias y 51 con tumores pancreáticos o peripancreáticos. El tratamiento quirúrgico fue: 30 pancreaticoduodenectomías, 40 pancreaticoyeyunostomías, 23 resecciones pancreáticas izquierdas y 4 exéresis tumorales. En 43 pacientes se utilizó sellante. No hubo diferencias significativas

en el porcentaje de fístulas entre los dos grupos. El nivel de evidencia para ambos estudios es 2. (252), (253).

Lillemoe et al (254) llevaron a cabo un estudio prospectivo randomizado controlado en 124 pacientes, donde evaluaban el papel de los sellantes de fibrina para reforzar las anastomosis pancreáticas como medida de prevención de la fístula pancreática en las anastomosis pancreaticoyeyunales. En 59 casos se empleó el sellante para reforzar la sutura. Las variables que analizaron fueron: presencia o no de fístula pancreática, complicaciones postoperatorias, mortalidad inmediata y estancia hospitalaria. La incidencia de fístula pancreática fue del 28% (35 de 124 pacientes) no encontrando diferencias significativas entre los dos grupos: 26% en el que se aplicó sellante de fibrina y 30% en el grupo control. Tampoco se observaron diferencias entre el porcentaje de complicaciones: sangrado, infección, vaciamiento gástrico, mortalidad ni estancia media (12,2 días para grupo con sellante frente a 13,6 en el control). Se interrumpió el estudio tras el análisis de 124 pacientes. El nivel de evidencia es 2.

Velanovich (247) publicó sus resultados tras utilizar sellante de fibrina en 8 pancreatectomías distales laparoscópicas o asistidas con la mano. Aplicó 5 ml de sellante (Tisseal, Baxter Healthcare, Deerfield, Ill, USA) en el borde de resección del remanente pancreático, y sobre este ponía epiplón mayor. Definió la fístula pancreática como la existencia de una concentración elevada de amilasa en el líquido de drenaje o como la presencia de una colección cercana al remanente quirúrgico encontrada mediante TC que se realizaba de forma rutinaria al 3º día postoperatorio. De esta forma se compararon 8 pacientes en los que se aplicó el sellante, frente a 13 en los que no se aplicó. No hubo fístulas en el grupo donde se aplicó el sellante, frente a 3 pacientes en el que no se aplicó (23%). La diferencia no fue significativa, probablemente por el tamaño muestral.

Tissucol también no sólo ha sido utilizado para evitar la fuga pancreática, también para ocluir el conducto pancreático principal. A continuación, expondré los principales estudios con los diferentes resultados que aportan.

Utilización de sellante de fibrina para ocluir el conducto pancreático principal.

A nivel experimental, se ha comprobado que la disminución de la secreción exocrina pancreática disminuye el riesgo de fístula (255). A partir de esto, se han realizado estudios que comparan el porcentaje de fístula en función de ocluir o no el conducto principal pancreático, seguido o no de una anastomosis pancreaticoentérica.

Marczell y Stierer (256) inyectaron sellante de fibrina en el conducto pancreático principal con la intención de evitar una anastomosis entre el páncreas y el tracto intestinal en 44 pacientes. Sólo en 3 hubo complicaciones.

Cavallini et al (245) utilizó sellante de fibrina para ocluir el muñón pancreático en 6 pacientes consecutivos con carcinoma periampular resecable. En cinco pacientes la fístula pancreática se resolvió espontáneamente en 1-4 meses. El sexto paciente se diagnosticó de colección intraabdominal que precisó drenaje percutáneo mediante TC, 3 meses después de la cirugía. La función pancreática endocrina se controló a los 3 meses de la cirugía, y el metabolismo de la glucosa fue normal. Los autores concluyen que el sellante de fibrina fue un método seguro y eficaz para el control de la secreción exocrina pancreática, especialmente indicado en el caso de un páncreas sano y no fibroso, con alto riesgo de fístula. El nivel de evidencia de este estudio es 4.

Por otra parte, Lorenz, en un estudio prospectivo, comparativo pero no randomizado, estudia 80 pacientes a los que realizó una pancreaticoduodenectomía (40 por cáncer y otras 40 por pancreatitis crónica). No encontró diferencias significativas en el porcentaje de fístulas entre los que aplicó o no sellante (257). El nivel de evidencia de este estudio es 3.

También, se han llevado a cabo dos estudios randomizados controlados con un nivel de evidencia 1:

Suc et al (258) analizó los efectos de la oclusión ductal con Tissucol en 102 pacientes comparándolos con 80 en los que ocluyó el conducto con sutura. En los dos grupos hubo el mismo porcentaje de pancreaticoyeyunostomías y

pancreaticogastrostomías, y el mismo tipo de cierre cuando eran pancreatectomías distales. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes del grupo donde se empleó el sellante, además se realizó refuerzo de la anastomosis, profilaxis con octreótido y tenían páncreas fibrótico, todo ello factores que oscurecen el resultado positivo del efecto del sellante. A pesar de esto, no hubo diferencias significativas en cuanto a las complicaciones intraabdominales, ni en la incidencia de fístula pancreática, ni su gravedad después de la resección.

Tran et al (259) llevaron a cabo un estudio comparando un grupo de pacientes con pancreaticoyeyunostomía frente a otro en el cual no se realizaba anastomosis, ocluyendo el conducto pancreático principal con inyección de Ethibloc (n=18), Neoprene (n=45) o Tissucol (n=23), este último en combinación con aprotinina (Trasylol). No encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, si bien en el grupo de Ethibloc hubo 5 casos de sepsis y sangrado, que supuso un incremento de la mortalidad.

En conclusión, el uso de sellantes de fibrina para reforzar la anastomosis pancreaticoentérica no ha demostrado ser efectiva, en parte debido al escaso número de estudios existentes, que además no son controlados o dudosos metodológicamente. Tampoco se ha demostrado a la luz de los estudios existentes que sea eficaz para disminuir el porcentaje de fístulas mediante la obstrucción del conducto pancreático principal, con o sin anastomosis pancreaticoentérica.

Una de las cuestiones que se plantean tras estos resultados es si modificando la composición de los sellantes se podría aumentar su eficacia, bien sea variando la proporción de sus componentes o añadiendo otros productos como el colágeno.

CIRUGÍA HEPATOBILIAR.

La resección hepática es una técnica ampliamente aceptada como potencialmente curativa para el tratamiento de enfermedades malignas y benignas hepatobiliares. En los últimos años, el porcentaje de morbilidad y mortalidad ha descendido como consecuencia de la mejora en las técnicas quirúrgicas, mejora en los

criterios de selección y avances en el cuidado postoperatorio. Las complicaciones más importantes tras la resección hepática son: el sangrado, las infecciones intraabdominales y el fallo de función hepática. Aunque no es muy frecuente, la fuga biliar presenta una incidencia del 3,6 al 12% (260). Las técnicas utilizadas para cerrar los conductos biliares tras la resección son insuficientes para evitar esta complicación. La fístula biliar puede dar lugar a sepsis intraabdominal incluso la muerte.

Aunque los agentes hemostáticos han sido aplicados en la superficie del remanente hepático para hacer hemostasia, su utilidad como sellante puro para prevenir la fuga biliar todavía no está claro.

El primer estudio experimental fue realizado por Kram et al (261) para comprobar la eficacia del uso de los pegamentos de fibrina. Para ello llevó a cabo un estudio experimental con 10 perros en los que realizó una anastomosis termino-terminal del conducto hepático común después de su sección, y reforzó la anastomosis con 1-2 ml de pegamento de fibrina. Sólo 1 perro presentó dehiscencia de la anastomosis una semana después del procedimiento. Se realizó una colangiografía en 7 perros (70%) en un periodo que osciló entre 1 y 6 meses tras la cirugía y sólo se observó leve estenosis en uno de ellos. El problema de este estudio es que no utiliza métodos de imagen para evaluar la fuga precoz, y que no existe grupo control.

Jones et al (262) realizó un estudio experimental randomizado en perros, donde analizaba la utilidad de los sellantes de fibrina para evitar la fuga biliar tras realizar una coledocoyeyunostomía. Utilizó 21 cerdos hembras divididas en 3 grupos: en el primer grupo realizó una anastomosis termino-terminal por laparotomía, en un segundo grupo por laparoscopia sin sellante y en el tercero se accedió por laparoscopia y se empleó el sellante. En el primer grupo hubo 3 fugas (43%) ($p < 0,05$), pero no hubo diferencias entre los grupos laparoscópicos. Los autores concluyen que realizar la anastomosis con sellantes disminuye el tiempo quirúrgico pero no previene la fuga anastomótica.

La mayoría de los estudios experimentales que investigan la eficacia de los agentes tópicos (aquellos que se aplican directamente sobre la superficie hepática o biliar) para prevenir la fístula biliar presentan sólo resultados preliminares. Además, las diferencias en la composición de los distintos sellantes y la desigual proporción en la mezcla, pueden ser las responsables de los diferentes resultados obtenidos. Hoy día, sigue siendo necesaria la realización de nuevos estudios experimentales.

En cuanto a los estudios clínicos:

Noun et al (263) realizó un estudio multicéntrico randomizado para comprobar la eficacia de los sellantes de fibrina tras la resección hepática. Para ello estableció dos grupos, en uno aplicó sellante y en otro no. En el postoperatorio, midió la cantidad de líquido obtenido a través del drenaje y la concentración de bilirrubina. La cantidad de líquido en los tres primeros días postoperatorios fue mayor en el grupo donde no se aplicó sellante (242 +/- 249 vs. 505 +/- 666 ml). De igual modo, la concentración de bilirrubina en el líquido de drenaje fue inferior en el grupo con pegamento (24 +/- 21 vs 65 +/- 47 mmol/l). Sin embargo, no existieron diferencias en el porcentaje de dehiscencia biliar o de colecciones abdominales, probablemente debido al escaso número de pacientes incluidos.

Por otro lado, se han publicado estudios donde sí se obtiene una reducción del porcentaje de dehiscencia biliar de hasta un 5% en el grupo tratado con sellantes de fibrina (264), (265).

Por lo tanto, en base a la bibliografía no podemos establecer la utilidad de los sellantes de fibrina para evitar la fístula biliar.

CIRUGÍA GÁSTRICA: OBESIDAD MÓRBIDA.

Los sellantes de fibrina han sido utilizados en múltiples estudios con el objetivo de reforzar la anastomosis en el **by-pass gástrico en Y de Roux.**

Sapala et al (266) utilizaron sellantes de fibrina para reforzar la anastomosis gastroyeyunal en 738 pacientes en los que realizaron un by-pass gástrico en Y de Roux abierto. Sólo tuvieron 2 dehiscencias anastomóticas. Una tuvo lugar en la línea de sutura gástrica y la otra como consecuencia de una dilatación endoscópica con balón de la anastomosis gastroyeyunal. No hubo fugas en el lugar donde se había aplicado sellante. Estos resultados se compararon retrospectivamente con una serie de bypass gástricos en Y de Roux abierto en los que no se había aplicado sellante, obteniendo en esta población un porcentaje de dehiscencia de 0,9% en la gastroyeyunostomía. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

En el estudio de Liu et al (267), el sellante fue aplicado sobre la anastomosis manual gastroyeyunal del by pass gastroyeyunal en Y de Roux. En este estudio, un cirujano empleó el sellante de fibrina en 120 pacientes consecutivos, y en el grupo control 2 cirujanos no aplicaron sellante. En el grupo en el que se aplicó el sellante no hubo fugas, mientras que en el grupo control hubo 7 dehiscencias que precisaron reintervención. Aunque el estudio no es randomizado ni controlado, sus resultados sugieren que el sellante de fibrina disminuye la repercusión clínica de la dehiscencia y promueve la cicatrización en esta anastomosis de alto riesgo.

Estudios recientes publican el uso de sellantes de fibrina para prevenir la fuga anastomótica en by pass abiertos (266), (267) y laparoscópicos (268), (269), siendo la gran promesa para reforzar las suturas laparoscópicas (270).

Actualmente, se comienzan a utilizar los sellantes de fibrina para el tratamiento endoscópico de las complicaciones de la cirugía bariátrica, como es la fístula gastrocutánea tras gastroplastia vertical con éxito (271), (130).

Los sellantes también pueden emplearse con éxito para cerrar el defecto del mesenterio de las anastomosis yeyuno-yeyunales y del mesocolon, para evitar las hernias internas (272).

También se han empleado con éxito por vía endoscópica para cerrar fístulas gastrocutáneas en las gastroplastias verticales y en las dehiscencias de la anastomosis gastroyeyunales en el bypass gástrico en Y de Roux (273), (269).

Además de en la cirugía bariátrica, los sellantes también se han utilizado en la cirugía gástrica y duodenal, tanto en patología benigna (274) como en la maligna (275). Ederle A et al, publicó sus resultados en 39 pacientes con úlceras duodenales. A 20 de ellos aplicó Tissucol por vía endoscópica para su cicatrización y en 19 se utilizó un placebo. El 65% del grupo Tissucol y el 21% del grupo control cicatrizaron en 2 semanas ($p < 0,002$) (274).

Berg PL et al utilizaron el sellante como hemostático en 38 pacientes con úlceras gastroduodenales sangrantes, Forrest I y II mediante endoscopia. En 5 casos recidivó el sangrado. Concluyeron que el pegamento de fibrina es un método efectivo para el tratamiento de las úlceras gastroduodenales sangrantes (276).

Böhm G et al (275) usó sellantes de fibrina para el tratamiento endoscópico de la dehiscencia o fístulas en la cirugía gastroduodenal por cáncer, con buenos resultados. Todos los pacientes cicatrizaron tras la aplicación de 1 a 4 sesiones.

En 1996, Hwang et al. (149), publicaron una serie pequeña de pacientes con fístulas enterocutáneas de bajo débito (menos de 20 mL) donde utilizaron pegamentos de fibrina. Incluyeron fístulas del tracto digestivo alto y bajo. En 6 pacientes aplicaron el sellante externamente, canalizando el trayecto previamente, mientras que en los restantes 7 (grupo control) emplearon nutrición parenteral. En el grupo donde se aplicó el sellante, el cierre del trayecto fistuloso tuvo lugar en $2 \pm 0,4$ días, mientras que en el grupo control fue de 13 ± 2 días ($p < 0,01$). Los autores concluyeron que el uso de sellantes de fibrina es seguro y eficaz en pacientes con fístulas enterocutáneas de bajo débito.

Waag et al aplicó por primera vez el adhesivo por vía endoscópica, en 1979, para el tratamiento de las fístulas traqueo-esofágicas (277). Posteriormente, en 1984, con la introducción de distintos tipos de adhesivos tisulares biológicos y los diferentes tipos de catéteres de doble y triple luz, los sellantes de fibrina

comenzaron a emplearse en el tratamiento endoscópico de las fístulas del tracto digestivo. (278). Sin embargo, sólo las proximales y distales son las que tienen acceso endoscópico. En 1990, Nakagawa et al (279) publicaron una serie de 15 pacientes en los que utilizaron el pegamento de fibrina para el cierre de trayectos fistulosos de forma satisfactoria.

Recientes estudios muestran el empleo de sellante de fibrina para el tratamiento de fístulas enterocutáneas (280), consiguiendo una reducción en el tiempo de cicatrización. Así, Jorge Avalos-González y colaboradores realizaron un estudio prospectivo aleatorizado en 70 pacientes con fístulas esofágicas, gástricas o colocolocutáneas y aplicaron el sellante directamente sobre el defecto de cicatrización. El tiempo medio de cicatrización fue de 23,5+/-19,5 días tras la aplicación, en el grupo con pegamento; frente a 36,2+/-22,8 días en el grupo control (p=0,36).

En 1990, Eeftheriadis et al (281) publicó 7 casos de fístulas digestivas proximales de alto débito (más de 700 ml en 24 horas) que cerraron tras la aplicación endoscópica de sellantes de fibrina, con un porcentaje de éxito del 100%. En 2002 los mismos autores presentaron un estudio en 14 pacientes; 7 con fístulas de bajo débito (20-50 ml/día) y 7 con fístulas de alto débito (200-1000 ml/día). El sellante de fibrina lo aplicaron bajo observación directa. Las fístulas cicatrizaron entre 2-17 días (media 9,2+/- 5,1 días) en todos los pacientes, excepto en uno con carcinomatosis peritoneal. Los autores concluyeron que la fistuloscopia podía ser utilizada para el diagnóstico y tratamiento de las fístulas de bajo y alto débito que no respondan al tratamiento conservador (282). Más recientemente, en 2004, el mismo autor publicó la utilización endoscópica de los sellantes de fibrina para el tratamiento de la fistula gastrocutánea después de la cirugía bariátrica en 3 pacientes con éxito (273).

Kurokawa et al (283), realizó el cierre selectivo de fístulas digestivas postoperatorias complejas con sellante de fibrina mediante fistuloscopia, en pacientes en los que no había cerrado la fístulas tras 3 semanas de tratamiento conservador, con un porcentaje de éxito del 85%.

Ramón Rábago et al (284) ha publicado recientemente la serie más larga de fístulas digestivas postoperatorias tratadas con pegamentos de fibrina por vía endoscópica. Incluyó a 30 pacientes con fístulas proximales, distales e internas de bajo y alto débito. En ellas se aplicó el tratamiento conservador durante 95+/-199 días para todos los tipos de fístulas. El porcentaje de éxito fue del 80% y del 25% respectivamente, y del 55% para las fístulas internas. Recomendaron no prolongar el tratamiento conservador más de 2-4 semanas, si bien la fistula requería al menos 14 días para estabilizarse y así poder realizar el tratamiento endoscópico en este momento. Después de un período de seguimiento que osciló entre 6 meses y 6 años, solamente una de las fistulas reapareció tratada con un nuevo sellado endoscópico. Rabago y sus colaboradores concluyeron que el tratamiento endoscópico de las fístulas digestivas postoperatorias tenía un elevado porcentaje de éxito, sin complicaciones y con un bajo coste (284).

Silecchia G. et al (285), realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado en el que incluyen 320 pacientes con BMI entre 40-59 kg/m (2), a los que se realizó un by-pass gástrico por laparoscopia. En 160 pacientes se aplicó Tissucol en la anastomosis gastroyeyunal, en la yeyunoyeyunal, y en la apertura del meso. En el grupo control no se aplicó. Como resultado, no hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de dehiscencia anastomótica, aunque esta fue mayor en el grupo control. Donde sí hubo diferencias significativas, fue en la necesidad de cirugía por complicaciones precoces: dehiscencia gastroyeyunal (1/3), hernia interna (0/2), sangrado por la anastomosis gastroyeyunal (0/2), que fueron más frecuentes en el grupo control.

En definitiva, hay pocos estudios aleatorizados y controlados sobre el uso del sellante de fibrina para evitar la fuga en la cirugía esofágica, gástrica y duodenal, en parte motivado porque los estudios que existen no son comparables entre sí, ya que definen la fístula según diferentes criterios, y las poblaciones no son homogéneas. Es por esto que es muy difícil obtener resultados fiables acerca de qué opción terapéutica es mejor.

CIRUGÍA COLORECTAL Y ANAL.

La obliteración del trayecto de la fístula anal con sellantes de fibrina es de gran interés cuando consideramos las fístulas transesfinterianas o supraesfinterianas para evitar el tratamiento quirúrgico, el cual asocia un elevado porcentaje de incontinencia. El tratamiento con sellante consiste en canalizar el trayecto fistuloso y obliterarlo mediante la inyección de sellante.

Lindsey et al (286) realizaron un estudio con 42 pacientes: 13 con fístulas perianales simples y 29 con fístulas complejas en los cuales se llevaron a cabo 1 o 2 aplicaciones de pegamento y un seguimiento posterior de 3 meses. En el caso de las fístulas simples se establecieron a su vez dos grupos: en uno practicó fistulotomía frente al sellado con pegamento; y en las fístulas complejas: en un grupo usó pegamento y en otro setón y flap de avance. En el grupo de fístulas simples cicatrizaron el 100% de las fístulas en las que se aplicó el sellante, y no hubo casos de incontinencia. En los casos de fístula compleja: el 69% de los casos cicatrizaron cuando se empleó sellante frente al 13% del grupo en el que no se aplicó ($p<0,003$). Hubo 3 casos de incontinencia en el grupo donde no se aplicó sellante frente a 0 casos en el que se aplicó.

Ellis et al (287) no obtuvo mejores resultados en cuanto a la cicatrización de las fístulas anales en 58 pacientes en los que aplicó o bien un colgajo de avance o colgajo de avance más sellante.

Zmora O et al, muestran una tasa de éxito diferente en los pacientes tratados con sellantes de fibrina, en función del origen de la fístula: 57% para las fístulas traumáticas, pero sólo del 35% para las secundarias a la enfermedad de Crohn. La selección uniforme de pacientes ayudaría a determinar la eficacia de los sellantes de fibrina en la cicatrización de las fístulas perineales. El porcentaje de cierre en los pacientes tratados sólo con pegamento fue del 33%, frente al 54% en los que se utilizó colgajo de avance más el sellante. No se asociaron complicaciones al uso de los sellantes (288).

Otros estudios añaden antibióticos tópicos y sellante de fibrina (289) no mejorando el porcentaje de cierre de las fístulas.

También encontramos algunos estudios experimentales donde se emplea Tissucol con el objeto de favorecer la cicatrización de los tejidos sin obtener resultados concluyentes (290), (291), (292).

En conclusión, en función de los trabajos publicados hasta ahora, no queda claro el papel de Tissucol para la prevención o cierre de las fístulas digestivas, de ahí la necesidad de realizar un estudio aleatorizado y controlado como el nuestro.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

En la práctica clínica de la cirugía de aparato digestivo se producen con cierta frecuencia un determinado número de complicaciones de las cuales sin duda las más temibles son la dehiscencia y la fístula anastomótica que podemos describir como “defectos de cicatrización anastomótica”.

La frecuencia con la que se producen estos defectos de cicatrización, cuyas consecuencias son muchas veces devastadoras para el paciente, se encuentra influida por la concurrencia de múltiples factores como la técnica quirúrgica, la vascularización, la tensión, la calidad del segmento del tubo digestivo anastomosado, la infección local o sistémica, el estado de nutrición del paciente y otros muchos que pueden o no ser controlables antes, durante y después de la intervención como la medicación que pueda recibir el paciente en el postoperatorio.

En aquellos pacientes en los cuales estos factores de cicatrización anastomótica no sean controlables, nos vemos obligados a encontrar otros métodos de control de la cicatrización para prevenir la aparición de la fístula y la dehiscencia y que puedan producir en el peor de los casos la muerte del paciente y en el mejor de ellos una morbilidad considerable.

En este sentido los adhesivos biológicos a base de fibrina, comercializados por la empresa Baxter con sede central en Viena, Austria, están actualmente autorizados para su utilización en la clínica en España con diversas indicaciones que se recogen en la ficha técnica del medicamento aprobada en octubre de 1996. Entre estas indicaciones se encuentra recogido “el tratamiento coadyuvante para conseguir la hemostasia en hemorragias en sábana, sellado y/o adhesión de tejido en intervenciones quirúrgicas”.

Siguiendo esta indicación Tissucol Duo® se está utilizando en la clínica por muchos grupos de cirujanos de aparato digestivo, para prevenir las fístulas

gastrointestinales en las anastomosis del tubo digestivo, siguiendo la ficha técnica puesto que se utiliza como adherente de tejido.

Sin embargo, no existe ningún estudio que demuestre con evidencia científica de nivel I que Tissucol Duo® previene las fístulas gastrointestinales en las anastomosis del tubo digestivo. En las referencias de este protocolo hemos incluido numerosos artículos publicados en diversas revistas de reconocido prestigio como el Obesity Surgery que sugieren que podría existir una relación entre la utilización de Tissucol Duo® en las anastomosis gastrointestinales y la prevención de estas temibles complicaciones. Son estudios la mayoría de ellos no controlados pero también son la mayoría de ellos estudios hechos sobre un número nada despreciable de pacientes y con unos resultados en cuanto a dehiscencia y fístula, no publicados hasta entonces por otros grupos que no utilizan Tissucol Duo®. En cirugía bariátrica, cada vez son más habituales los artículos publicados en revistas especializadas en este sentido.

Hasta la fecha se han publicado sólo dos ensayos clínicos realizados con Tissucol®, publicados en el Annals of Surgery y en el British Journal of Surgery. El primero de ellos se realizó para intentar disminuir las complicaciones derivadas de la dehiscencia anastomótica en la anastomosis pancreático-yeyunal en pacientes intervenidos de una duodenopancreatectomía cefálica. En este ensayo no se encontraron diferencias en los dos grupos.

El segundo ensayo clínico (se realizó en España en el Hospital de Soria y se publicó en el British Journal of Surgery en 1996. En este estudio se aplicó Tissucol® en las anastomosis esófago-yeyunales de los pacientes intervenidos de gastrectomía total por cáncer. El estudio se realizó durante 6 años sobre un total de 86 pacientes que fueron asignados al grupo control o al grupo Tissucol® por aleatorización. En el análisis de los resultados se objetivaron alrededor de un 8% de fístulas en el grupo control frente a un 0% en el grupo Tissucol®. No obstante se considera que estas diferencias no fueron significativas debido al reducido tamaño muestral.

Por otro lado en el primer ensayo, pensamos que los resultados pueden estar ampliamente condicionados por el hecho de que el Tissucol Duo® no se aplica en la anastomosis pancreática sino que se utiliza para sellar el conducto pancreático y por el hecho determinante de que la secreción pancreática está compuesta por enzimas activadas que digieren en pocas horas el coágulo de fibrina formado por Tissucol Duo®. Por este motivo pensamos que sí está razonablemente demostrado que los adhesivos biológicos a base de fibrina no previenen la fuga anastomótica en las anastomosis pancreático-yeyunales por sellado del conducto de Wirsung, no siendo así en el resto de anastomosis de alto riesgo del tubo digestivo.

Se han publicado también numerosos estudios experimentales sobre la utilización de Tissucol Duo® en la prevención de fístulas gastrointestinales. Aquí pensamos que está claramente demostrado que los adhesivos biológicos de fibrina previenen la fístula gastrointestinal, no solo por el tipo de estudio publicado sino por los hallazgos histológicos y macroscópicos de los estudios de necropsia. Aquí se ha demostrado que Tissucol® actúa como un inductor de fibrosis cicatricial aumentando los factores locales de crecimiento. Este aumento de la fibrosis respecto al grupo control parece motivar la disminución de la aparición de la fístula postoperatoria.

Debido a lo anteriormente expuesto se considera necesario realizar un estudio prospectivo, aleatorizado, comparativo entre dos grupos de pacientes que serán asignados al grupo control o al grupo de aplicación de adhesivo de fibrina, en anastomosis gastrointestinales de alto riesgo, con el fin de demostrar con evidencia científica de nivel I que dichos adhesivos previenen la aparición postoperatoria de defectos de cicatrización en las anastomosis, con manifestación clínica en forma de fístulas o dehiscencias, así como demostrar también con evidencia científica de nivel I que dichos adhesivos no tienen influencia en la evolución postoperatoria del paciente en estudio.

Los pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio son aquellos a los que se les va a practicar una anastomosis en el tubo digestivo de alto riesgo, definiendo dicho tipo de anastomosis como aquellas en las que es previsible encontrar una tasa de incidencia de defectos de cicatrización por encima de un 4%.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

¿Pueden los adhesivos biológicos a base de fibrina disminuir el riesgo de fuga anastomótica?

3.2. OBJETIVO(S) DEL ESTUDIO

3.2.1 PRIMARIO

- Evaluar la eficacia de Tissucol Duo[®] en la prevención de la aparición de fístulas y dehiscencias (defectos de cicatrización) en la(s) anastomosis(s) del tubo digestivo de alto riesgo, mediante un estudio cuyo diseño nos permita un grado de recomendación A.

3.2.2 SECUNDARIOS

- Tiempo de aparición de fugas anastomóticas
- Valoración de la gravedad de la fístula
- Evaluar la aparición de otras complicaciones post-operatorias como estenosis anastomóticas, adherencias, hemorragias, obstrucciones intestinales, etc.
- Evaluar la posible aparición de otros acontecimientos adversos derivados de la aplicación de Tissucol Duo[®]
- Recogida de otros datos de la estancia hospitalaria

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. DESCRIPCION GENERAL

Se trata de un estudio fase IV, multicéntrico (incluye tres hospitales de Madrid), aleatorizado, simple ciego, controlado, comparativo de dos grupos paralelos para evaluar la eficacia de Tissucol® (adhesivo biológico a base de fibrina) en la prevención de fugas por defectos de cicatrización en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo.

El estudio pretende evaluar la eficacia de Tissucol Duo® en la prevención de la aparición de fístulas y dehiscencias (defectos de cicatrización) en la(s) anastomosis(s) de tubo digestivo de alto riesgo (OBJETIVO PRIMARIO). Para ello se comprobará la aparición de fugas anastomóticas en el tubo digestivo al alta hospitalaria del paciente y a los 30 días posteriores a la intervención, confirmadas mediante criterios clínicos y/o radiológicos (VARIABLE PRIMARIA)

El estudio pretende también obtener información sobre (OBJETIVOS SECUNDARIOS):

- Tiempo de aparición de fugas anastomóticas
- Valoración de la gravedad de la fístula
- Evaluar la aparición de otras complicaciones post-operatorias como estenosis anastomóticas, adherencias, hemorragias, obstrucciones intestinales, etc.
- Evaluar la posible aparición de otros acontecimientos adversos derivados de la aplicación de Tissucol Duo®
- Medida de la estancia hospitalaria

Para lo anterior se recogerán datos sobre (VARIABLES SECUNDARIAS):

- Tiempo de aparición de fístulas y dehiscencias anastomóticas desde la intervención
- Aparición de complicaciones postoperatorias diferentes de las propias fístulas o las dehiscencias como son las estenosis anastomóticas, adherencias, hemorragias, obstrucciones intestinales, etc...
- Aparición de efectos adversos derivados del propio Tissucol®
- Tiempo de postoperatorio hasta dieta oral
- Días de hospitalización desde la intervención hasta el alta

El diseño del estudio (prospectivo, aleatorizado, de dos grupos paralelos y controlado) así como la existencia de unos criterios de inclusión y exclusión asegura que los pacientes participantes sean homogéneos en cuanto a su situación clínica y riesgo anastomótico de manera que se intente eliminar cualquier sesgo proveniente de los pacientes.

A continuación, definiré las variables objeto de estudio:

4.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE PRIMARIA

- Existencia de fugas anastomóticas durante el postoperatorio. La comprobación de la aparición o ausencia de dichas fugas se realizará entre el tercer y el 7º día postoperatorio, al alta y a los 30 días de la intervención del paciente en caso de que no se hayan manifestado antes de estos plazos. Para la valoración y confirmación de la existencia o no de dichos defectos anastomóticos, se emplearán criterios clínicos y radiológicos. En caso de que el paciente deba ser reintervenido por alguna razón durante el transcurso de su participación y seguimiento dentro del estudio, esta reintervención valdrá como método de confirmación de existencia/ausencia de fugas anastomóticas. Así, se utilizarán como métodos diagnósticos:

- Métodos radiológicos con uso de contraste indicador de fugas, opacificaciones anastomóticas
- Métodos analíticos para determinar un aumento anormal de los valores de la amilasa o de la bilirrubina en el líquido de drenaje
- Salida de colorantes biológicos a través de la piel o de un drenaje tras ser administrado a través del tubo digestivo
- Reintervención

VARIABLES SECUNDARIAS

- Tiempo de aparición de fístulas y dehiscencias anastomóticas desde la intervención
- Clasificación de la gravedad de las fístulas
- Aparición de complicaciones postoperatorias diferentes de las propias fístulas o las dehiscencias como son las estenosis anastomóticas, adherencias, hemorragias, obstrucciones intestinales, etc...
- Aparición de efectos adversos derivados del propio Tissucol
- Tiempo de postoperatorio hasta dieta oral
- Días de hospitalización desde la intervención hasta el alta

- CONSIDERACIONES SOBRE LA VARIABLE PRIMARIA: FUGAS ANASTOMOTICAS DE TUBO DIGESTIVO (FISTULAS Y DEHISCENCIAS)

El defecto de cicatrización de la anastomosis engloba a dos complicaciones postoperatorias, fístulas y dehiscencias anastomóticas objeto de este estudio.

Definicion y clasificacion fistula anastomotica de tubo digestivo

Definimos la fístula anastomótica gastrointestinal como la aparición de una comunicación entre la luz del tubo digestivo y la piel, otro órgano o un drenaje en el postoperatorio de una cirugía que haya precisado la realización de una anastomosis digestiva.

Según la clasificación de Csendes se considerará fístula tipo I a aquella fístula local perianastomótica sin difusión a la cavidad abdominal, pleural ni a través de un drenaje.

Siguiendo la misma clasificación se considera una fístula tipo II a la fístula perianastomótica que difunda a la cavidad abdominal o pleural y sea recogida por la piel o por un drenaje.

Definición de dehiscencia anastomótica de tubo digestivo

Cuando existe más del 50% de la anastomosis.

Diagnóstico de las fugas anastomoticas de tubo digestivo (fistulas y dehiscencias)

Serán signos/síntomas de existencia de fístula anastomótica, posterior a la intervención quirúrgica del paciente, los siguientes:

- 1.- cuando se demuestre un aumento de la amilasa o de la bilirrubina en el líquido de drenaje, cuatro veces por encima del valor sanguíneo para ese paciente, medidos en el mismo momento de la medida realizada en el líquido del drenaje.
- 2.- los pacientes en los que se demuestre mediante radiología una salida de contraste a través de la anastomosis, que puede o no comunicarse con otro órgano diferente al peritoneo, retroperitoneo o pelvis, o bien pacientes en los que se demuestre mediante radiología la entrada de contraste a través de un drenaje en el tubo digestivo.
- 3.- los pacientes en los que se demuestre la salida de colorantes biológicos a través de la piel o de un drenaje tras ser administrado a través del tubo digestivo.
- 4.- los pacientes que requieran una reintervención de urgencia por mala evolución postoperatoria de origen abdominal encontrando en la cirugía de reintervención una falta de cicatrización anastomótica de menos de un tercio de la circunferencia asociado a una peritonitis localizada en el área anastomótica, sin difusión y sin signos de afectación sistémica; sin que los hallazgos intraoperatorios obliguen a una desconexión anastomótica independientemente de que se realice o no una reconstrucción en el mismo acto.

4.3. MEDICAMENTO OBJETO DEL ESTUDIO

El medicamento a utilizar (Tissucol Duo[□]) se trata de un adhesivo biológico de dos componentes fundamentales (Trombina y Fibrinógeno) fabricado y comercializado por la compañía BAXTER que se aplica localmente consiguiendo efecto hemostático y sellante y/o adherente.

La forma farmacéutica consiste en dos soluciones congeladas en jeringas precargadas con dos presentaciones:

- Tissucol Duo[□] 2,0 ml
- Tissucol Duo[□] 5,0 ml

Tissucol Duo[®] es un pegamento biológico derivado del plasma humano que reproduce los pasos finales de la cascada de la coagulación dando lugar a una malla de fibrina estable con efecto hemostático, sellante y adhesivo. La presencia de otros componentes en su formulación como fibronectina y factores de crecimiento (EGF, VEGF, bFGF, TGF β 1) hacen además que este producto tenga un efecto cicatrizante.

4.4. POBLACION DEL ESTUDIO

Se incluyen todos los pacientes a los que se va a practicar una anastomosis de alto riesgo desde enero 2007 hasta noviembre 2010. Los pacientes se reclutaron en tres centros y servicios de la Comunidad de Madrid, el Servicio de Cirugía General II del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”, el Departamento de Cirugía del Hospital Universitario de San Carlos y el Servicio de Cirugía General del Hospital del Sureste siguiendo una aleatorización generada mediante una tabla de números aleatorios de Excel para Windows versión 2007 que asigna al paciente a uno de los dos grupos: grupo en el que se aplica Tissucol duo[®] en la circunferencia de la anastomosis y grupo control (en el que no se aplica).

Así, se han incluido 104 pacientes.

4.5. RANDOMIZACION

Como se ha descrito en el punto anterior los participantes en este estudio se dividirán en dos grupos:

- a) Grupo experimental: se les aplicará Tissucol además de la sutura
- b) Grupo control: sólo sutura

Para la asignación de pacientes a uno u otro grupo se utilizará un listado impreso de randomización con números aleatorios que serán obtenidos antes del inicio del ensayo con el programa excel para windows xp. A cada paciente le corresponderá un número aleatorio del listado que será asignado por orden de inclusión en el estudio de tal manera que, al paciente número uno le corresponderá el primer número aleatorio del listado, al dos el segundo y así sucesivamente. Los números aleatorios solo se podrán utilizar una vez de tal manera que en caso de retirada de un paciente su número aleatorio quedará invalidado. Los números se irán tachando de la lista y marcando en el margen el número del paciente al que se ha asignado cada número. Los pacientes a los que haya correspondido un número inferior ($<$) a 0.5 serán asignados al grupo control y aquellos a los que haya correspondido un número superior ($>$) a 0.5 serán asignados al grupo experimental, entendiendo que los números aleatorios estarán entre 0 y 1.

4.6. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

CRITERIOS DE INCLUSION

- Paciente de ambos sexos mayores de 18 años
- Pacientes que hayan firmado el Consentimiento Informado
- Paciente al que se le va a practicar una anastomosis de alto riesgo, definiendo dicha anastomosis como aquella en la que es previsible encontrar una tasa de incidencia de defectos de cicatrización por encima de un 4% y siendo ésta de alguno de los siguientes tipos:
 - Anastomosis rectales.
 - Anastomosis gastroyeyunales en cirugía bariátrica.
 - Anastomosis esofágicas en ausencia de plastia gastrointestinal.
 - Anastomosis esofágicas realizadas sobre una gastroplastia.

- Anastomosis sobre un segmento intestinal obstruido en el momento de la cirugía

CRITERIOS DE EXCLUSION

Criterios de exclusión preoperatorios:

- El estado y condición del paciente hacen inadecuada la intervención (no elegible para cirugía)
- Paciente embarazada o en periodo de lactancia
- Paciente que presenta estado de desnutrición, definiendo este como ayuno prolongado y menos de 4 gr/dl de proteínas totales en plasma
- Hipersensibilidad conocida a proteínas bovinas (aprotinina)
- Tratamiento con corticoides en el momento de la cirugía y mantenido al menos durante el mes previo a la intervención
- Mala situación hemodinámica del paciente previa a cirugía definiendo esta situación en aquel paciente que presente una tensión arterial sistólica inferior a 100 mm de Hg y se asocie a un ritmo de diuresis de 20 ml por hora o inferior
- Imposibilidad de realizar el seguimiento posterior al alta hospitalaria
- Participación en algún otro ensayo clínico en las 6 semanas anteriores a la fecha prevista de la intervención

Criterios de exclusión intraoperatorios:

- Enfermedad oncológica avanzada, definiendo este estado en aquellos pacientes que presenten una enfermedad metastásica peritoneal o perianastomótica en el

momento de la cirugía. Otras metástasis (pulmonares, hepáticas, etc) no afectan a este criterio

- Sepsis perianastomótica o sistémica en el momento de la cirugía
- Mala situación hemodinámica del paciente en el momento de la cirugía definiendo esta situación en aquel paciente que presente una tensión arterial sistólica inferior a 100 mm de Hg y se asocie a un ritmo de diuresis de 20 ml por hora o inferior
- Cualquier otra situación de urgencia durante la intervención no relacionada con la obstrucción de un segmento intestinal

Los pacientes randomizados a Tissucol que en el momento de la intervención respondan a alguno de los criterios de exclusión intraoperatorios arriba referidos no recibirán Tissucol y serán retirados del estudio.

De igual forma los pacientes randomizados pertenecientes al grupo de control que respondan a alguno de los criterios de exclusión intraoperatorios arriba relacionados no entrarán a formar parte de la población objeto del estudio.

4.7. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se realizará conforme a Normativa de Buena Práctica Clínica y conforme a todas las normas y legislaciones que regulan la realización de estudios clínicos y la confidencialidad de los datos.

Antes de su inclusión en el estudio los pacientes serán informados por los investigadores de forma oral sobre el contenido y alcance del presente estudio. Asimismo se les proporcionará un ejemplar de las hojas de información al paciente.

Los pacientes mostrarán su aceptación a participar firmando un consentimiento informado.

Se ha concertado asimismo un seguro que cubre los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para los pacientes participantes.

Reacción adversa inesperada: reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

5. RESULTADOS.

RESULTADOS.

5.1. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Variables sociodemográficas

Los parámetros sociodemográficos analizados han sido:

- **Edad**
- **Género**
- **Peso:**
- **Altura**
- **Índice de Masa Corporal:** calculado a partir de los datos de talla y peso

mediante la fórmula: $IMC = \frac{peso(kg)}{talla^2(m^2)}$

Se ha considerado los siguientes intervalos para el IMC:

- Normopeso($IMC < 25$)
- Sobrepeso (IMC, 25-29)
- Obeso ($IMC \geq 30$)

Variables clínicas

Las variables clínicas realizadas en el presente estudio son las siguientes: Temperatura, Frecuencia cardiaca, anemia, alteración plaquetaria, coagulación desnutrición, valores de la analítica basal y variables relativas a la medicación.

1.1 Factores de riesgo

Los factores de riesgo considerados son los siguientes: Edad, presión arterial (sistólica y diastólica) y antecedentes neurológicos (como accidentes cerebrovasculares), cardiovasculares (arterioesclerosis dentro de la que se incluye los infartos agudos de miocardio), endocrinos, (como la diabetes), respiratorios, genitourinarios, gastrointestinales, hematológicos, musculoesqueléticos, dermatológicos, inmunológicos e infecciosos.

1.2 Cirugías realizadas

Como cirugías realizadas se describen y analizan las intervenciones realizadas, los segmentos anastomosados y las variables clínicas intraoperatorias. Por lo que respecta a las anastomosis realizadas o Tipo de cirugía principal realizada (bariátrica, resección de recto, obstrucción intestinal, resección esofágica, Gastrectomía), tipo de anastomosis de alto riesgo realizada (rectal, gastroyeyunal, esofágicas en ausencia de plastia gastrointestinal, esofágica realizada sobre una gastroplastia, sobre un segmento intestinal obstruido, duodenoyeyunal) y cirugía programada o no programada

1.3 Medida de calida de vida

Se utilizó un instrumento o escala visual analógica en la que se reflejaba la autovaloración del dolor postoperatorio en una escala de 0 a 10, siendo 0 ausencia de dolor y 10 un dolor insoportable.

5.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los análisis estadísticos se han realizado con el paquete estadístico PASW Statistics® 18.0 (*Predictive Analytics Software*). Para todos los análisis se ha tomado un valor de alpha (α)=0,05, es decir, para considerar una diferencia significativa el p valor del estadístico de contraste debe ser igual o menor que 0,05.

El análisis estadístico incluye un análisis descriptivo y un análisis bivariado.

Análisis descriptivo

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas (sexo y edad), clínicas y las relativas a la información sobre el manejo de Tissucol.

Para las variables categóricas o cualitativas, como los factores de riesgo que pueden presentar los pacientes (por ejemplo, presión arterial), se han calculado porcentajes y distribuciones de frecuencias. También se ha realizado un análisis de frecuencias de las anastomosis practicadas, es decir, del número de reintervenciones (durante la estancia hospitalaria, entre el alta y el mes, entre el alta y el mes postoperatorio y entre el mes y el tercer mes). Para el tipo de cirugía principal, así como para el tipo de anastomosis de alto riesgo realizada, se han analizado las frecuencias.

Para las variables cuantitativas, como edad, se ha calculado la media, desviación típica, mínimo y máximo.

Análisis bivariado

Para verificar que no existen diferencias significativas previas entre los grupos a los que se les aplicó Tissucol y a los que no se les aplicó, se realizó un contraste de medias.

En el análisis bivariado se han cruzado las variables consideradas como fundamentales (existencia de fugas/uso-no uso de Tissucol). Además, para comprobar la hipótesis de independencia entre estas variables se ha calculado el estadístico de contraste χ^2 de Pearson.

5.3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

Descripción de la muestra

La población está constituida por 104 pacientes, 43 hombres y 61 mujeres, con una edad media de $56,28 \pm 15,36$ años. De estos, el 29,5% tienen una edad superior a los 65 años. La muestra fue recogida de pacientes pertenecientes a tres centros hospitalarios de Madrid.

Variables clínicas

Se han recogido los valores de variables clínicas al ingreso como: T^a basal, frecuencia cardíaca, anemia, trastornos plaquetarios, de la coagulación, desnutrición, analítica basal, tipo de medicación tomada por el paciente, tratamiento neoadyuvante y tratamiento con sintrom o adiro.

De estas variables, destacamos por ser consideradas factores de riesgo, que el 22,2% de nuestros pacientes presentaban *anemia* al ingreso y el 14,3% algún grado de *desnutrición*. Sólo el 2,1% recibieron tratamiento neoadyuvante por su patología.

En cuanto a los antecedentes personales preoperatorios, el 50% de la población tenía antecedentes cardiovasculares, siendo la HTA el más frecuente (88%). Otros tipos de antecedentes como diabetes mellitus (25 pacientes), EPOC (17 pacientes) o coagulopatías (1 paciente) fueron menos frecuentes.

Cirugías realizadas.

1.3.1 Descripción de la intervención

En este apartado se hace referencia a las variables siguientes: Tipo de cirugía realizada, tipo de anastomosis de alto riesgo realizada, programación de la cirugía, duración de la intervención, uso de Tissucol, tipo de abordaje quirúrgico.

En la Tabla 1, se muestra la distribución de frecuencias sobre el tipo de cirugía realizada, pudiendo observar que el tipo de *cirugía predominante es la bariátrica en un 52,9 % de los pacientes*.

Tabla 1. Distribución de frecuencias sobre el tipo de cirugías realizadas.

Tipo de cirugía realizada	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Bariátrica	54	51,9	52,9	52,9
Resección recto	39	37,5	38,2	91,2
Obstrucción intestinal	2	1,9	2,0	93,1
Resección esofágica	1	1,0	1,0	94,1
Gastrectomía	6	5,8	5,9	100,0
Total	102	98,1	100,0	
Perdidos sistemas	2	1,9		
Total	104	100,0		

En la tabla 2, se muestra la distribución de frecuencias sobre el tipo de anastomosis de alto riesgo realizada. El tipo de *anastomosis gastroyeyunal* ha sido el más realizado en un 38,2% de los pacientes, seguido del *rectal* en un 37,3% de los pacientes. La cirugía fue programada (no de urgencia) en el 99% de los casos.

Tabla 2. Distribución de frecuencias sobre el tipo de anastomosis de alto riesgo realizada.

Tipo de anastomosis realizada	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Rectal	38	36,5	37,3	37,3
Gastroyeyunal	39	37,5	38,2	75,5
Esofágica en ausencia de plastia gastrointestinal	7	6,7	6,9	82,4
Segmento de intestino obstruido en cirugía	3	2,9	2,9	85,3
Duodenoyeyunal (cirugía bar iátrica)	15	14,4	14,7	100,0
Total	102	98,1	100,0	
Perdidos sistemas	2	1,9		
Total	104	100,0		

En la Tabla 3, se puede observar que para un 55,3 % de los pacientes, la *duración de la intervención* supera las 3 horas, seguido de un 38,8 % de los pacientes para los que la intervención tiene una duración entre 2 y 3 horas.

Tabla 3. Distribución de frecuencias sobre la duración fraccionada de la intervención.

Duración en minutos de la intervención	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
< 60	1	1,0	1,0	1,0
60-120	5	4,8	4,9	5,8
120-180	40	38,5	38,8	44,7
>180	57	54,8	55,3	100,0
Total	103	99,0	100,0	
Perdidos sistemas	1	1,0		
Total	104	100,0		

Se utilizó Tissucol en 52 pacientes (50% de la población), con lo cual los grupos control y experimental están compuestos por el mismo número de pacientes.

En cuanto al *abordaje quirúrgico*, el 80,6% de las intervenciones fueron laparoscópicas.

1.3.2 Segmentos anastomosados

En el 79,4% de los pacientes no hubo problemas en la calidad de los segmentos anastomosados. La existencia de edema en los segmentos anastomosados, fue el problema más frecuente (8,8%).

Tabla 4. Distribución de frecuencias sobre los problemas en la calidad de los segmentos anastomosados.

Problemas en la calidad de los segmentos anastomosados	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vascularización	1	1,0	1,0	1,0
Obstrucción	5	4,8	4,9	5,9
Inflamación o edema	9	8,7	8,8	14,7
Tensión	3	2,9	2,9	17,6
Estoma de protección	3	2,9	2,9	20,6
no	81	77,9	79,4	100,0
Total	102	98,1	100,0	
Perdidos sistemas	2	1,9		
Total	104	100,0		

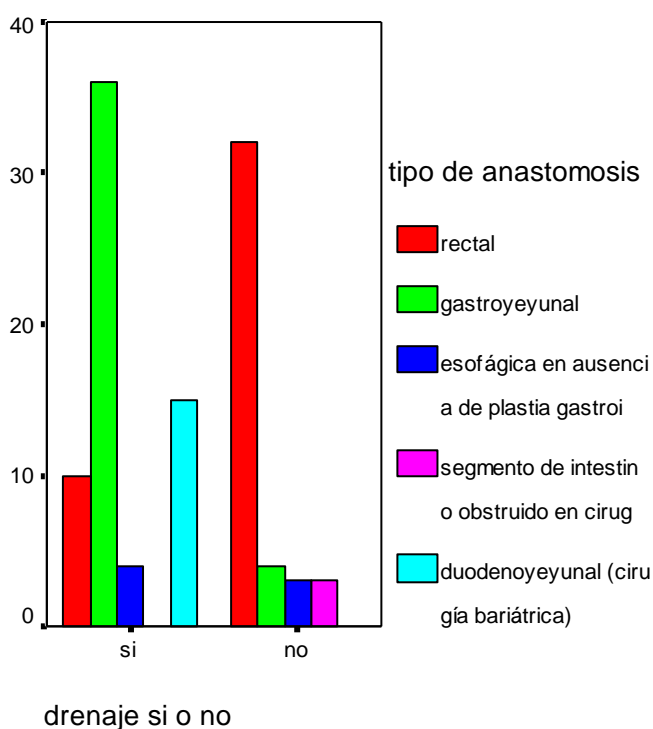
De las 39 resecciones rectales, sólo en 4 de ellas se utilizaron *estoma de protección*.

1.3.3 Variables clínicas intraoperatorias

La recogida de estas variables tiene su importancia porque acontecimientos intraoperatorios como la hipotensión, o el sangrado excesivo pueden justificar una dehiscencia de anastomosis.

En el 94,2% de los pacientes no hubo *sangrado intraoperatorio* que requiriese transfusión sanguínea (sangrado <500 ml). La *temperatura media intraoperatoria* fue entre 35-37°C en el 98,1% de los casos. La *presión sistólica media* estuvo entre 90-140 mmHg en el 94,4% de los pacientes, no registrándose episodios de hipotensión mantenida. Sólo fue necesario el empleo de *aminas vasoactivas* en el 5,3% de los casos.

La *anastomosis* se realizó de forma manual en 13 casos, y mecánica en el resto. En el 63,7% de las cirugías se empleó drenaje perianastomótico.



Complicaciones o existencia de acontecimientos adversos durante el ingreso.

La morbilidad global fue del 26%

5.4. RESULTADOS DEL ANÁLISIS BIVARIADO.

A continuación se presentan los resultados del análisis bivariado entre las dos variables fundamentales, existencia de fugas con el uso o no uso de Tissucol, así como de esta última variable con las demás variables fundamentales: Acontecimientos adversos, adherencias y reintervenciones a lo largo del seguimiento, complicaciones en algún momento del ingreso, cirugía programada, pérdidas hemáticas, estancia hospitalaria y exitus.

En cuanto a los porcentajes que figuran en las tablas, cabe señalar como nota aclaratoria que estos se deben sumar en columna exceptuando en la primera tabla (Tabla 3), para la que se deben sumar en fila.

El cruce de variables consideradas como fundamentales (existencia de fuga/uso-no uso de Tissucol), nos indica que la relación existente entre ambas es significativa estadísticamente, con un p valor de 0,046.

Verificación de la no existencia de diferencias previas a la intervención entre ambos grupos.

Para verificar la no existencia de diferencias previas a la intervención en ambos grupos se realizó un contraste de medias, del que se obtuvieron los siguientes resultados:

Para la variable edad se puede observar en la Tabla 5 que la diferencia entre ambos grupos no es significativa.

Tabla 5. Contraste de medias para la variable edad.

Edad	<i>Randomización: Uso de Tissucol</i>		P valor
	<i>No (N=51)</i>	<i>Si(N=52)</i>	
Media	56,2157	55,3654	0,790
Desviación Típica	15,06295	17,19442	
Error Típico	2,10924	2,38444	

Tal y como se puede observar en la Tabla 6, la diferencia existente entre ambos grupos en relación a la variable IMC no es significativa estadísticamente.

Tabla 6. Contraste de medias para la variable Índice de Masa Corporal

Imc	<i>Randomización: Uso de Tissucol</i>		P valor
	<i>No (N=16)</i>	<i>Si(N=16)</i>	
Media	42,2850	39,5969	0,442
Desviación Típica	8,98497	10,49226	
Error Típico	2,24624	2,62307	

En la Tabla 7 se muestran los resultados del contraste de medias para la variable frecuencia cardiaca, pudiendo observar que la diferencia entre ambos grupos no es significativa.

Tabla 7. Contraste de medias para la variable frecuencia cardiaca

Frecuencia cardiaca	<i>Randomización: Uso de Tissucol</i>		P valor
	<i>No (N=33)</i>	<i>Si(N=22)</i>	
Media	77,0606	74,6364	0,337
Desviación Típica	9,12051	9,05299	
Error Típico	1,58768	1,93010	

Tal y como se puede observar en la Tabla 8, la diferencia existente entre ambos grupos en relación a la variable presión arterial sistólica no es significativa estadísticamente.

Tabla 8. Contraste de medias para la variable presión arterial sistólica.

Presión arterial sistólica	Randomización: Uso de Tissucol		P valor
	No (N=33)	Si(N=22)	
Media	132,0000	128,5909	0,451
Desviación Típica	16,75000	15,61946	
Error Típico	2,91580	3,33008	

En la Tabla 9 se muestran los resultados del contraste de medias para la variable presión arterial diastólica, pudiendo observar que la diferencia entre ambos grupos no es significativa.

Tabla 9. Contraste de medias para la variable presión arterial diastólica

Presión arterial diastólica	Randomización: Uso de Tissucol		P valor
	No (N=33)	Si(N=22)	
Media	77,6970	72,5455	0,083
Desviación Típica	10,48059	10,74256	
Error Típico	1,82444	2,29032	

Análisis bivariado entre la variable existencia de fugas y otras variables fundamentales

A continuación se presentan los resultados para el análisis bivariado entre la variable dependiente existencia de fugas y el resto de las variables. Estas variables se han dividido en varios apartados: Descripción de la muestra, variables clínicas, factores de riesgo y cirugías realizadas

1.3.4 Descripción de la muestra

1.3.4.1 *Edad*

Para el cruce de variables entre la edad sin categorizar y la existencia de fugas se obtiene una significación de 0,277, por lo tanto, la relación entre ambas variables no es estadísticamente significativa.

Sin embargo, en la Tabla 10 se presenta la relación existente entre la edad categorizada en dos grupos ($>$ y \leq de 65 años) y la existencia de fugas, pudiendo observar que la relación entre ambas es significativa.

Tabla 10. Tabla cruzada entre la edad ($>$ 65 años) y la existencia de fugas

EDAD (≥ 65 años)	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
≤ 65	62	10	72	0,005
	(77,5 %)	(45,5 %)	(70,6 %)	
> 65	18	12	30	
	(22,5 %)	(54,5 %)	(29,4 %)	
Total	80	22	102	
	(100,0 %)	(100,0 %)	(100,0 %)	

En la Tabla 11 se muestra la relación existente entre la variable edad categorizada en categorías de 10 años y la variable existencia de fugas, no siendo esta relación significativa.

Tabla 11. Tabla cruzada entre la edad categorizada y la existencia de fugas

EDAD (>65 años)	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
18-25	0	0	0	0,070
	(0 %)	(0 %)	(0 %)	
26-35	6	1	7	
	(7,5%)	(4,5%)	(6,9%)	
36-45	17	4	21	
	(21,3%)	(18,2%)	(20,6%)	
46-55	24	4	28	
	(30,0%)	(18,2%)	(27,5%)	
56-65	15	1	16	
	(18,8%)	(4,5%)	(15,7%)	
66-75	10	5	15	
	(12,5%)	(22,7%)	(14,7%)	
>75	8	7	15	
	(10,0%)	(31,8%)	(14,7%)	
Total	80	22	102	
	(100,0 %)	(100,0 %)	(100,0 %)	

1.3.4.2 Género

En la Tabla 12, podemos observar que la relación existente entre el género y la existencia de fugas no es significativa.

Tabla 12. Tabla cruzada entre el género y la existencia de fugas

Género	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Hombre	31	12	43	0,121
	(37,8%)	(54,5%)	(41,3%)	
Mujer	51	10	61	
	(62,2%)	(45,5%)	(58,7%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.4.3 IMC

Para el cruce de variables entre el IMC sin categorizar y la existencia de fugas se obtiene una significación de 0,368, por lo tanto, la relación entre ambas variables no es estadísticamente significativa.

Por otro lado se ha analizado el IMC categorizado y se ha cruzado esta variable con la existencia de fugas, pudiendo observar en la Tabla 13 que la relación existente entre ambas no es significativa estadísticamente.

Tabla 13. Tabla cruzada entre IMC categorizado y la existencia de fugas.

IMC categorizado	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
< 25	1	1	2	0,372
	(3,8%)	(16,7%)	(6,3%)	
25-29	2	1	3	
	(7,7%)	(16,7%)	(9,4%)	
>29	23	4	27	
	(88,5%)	(66,7%)	(84,4%)	
Total	26	6	32	
	(100,0%)	(100,0%)	(100,0%)	

1.3.5 Variables clínicas

1.3.5.1 Frecuencia cardiaca

A continuación, se muestra la relación entre las variables frecuencia cardiaca y la existencia de fugas, pudiendo observar con un p valor de 0,112 que la relación no es estadísticamente significativa.

Tabla 14. Tabla cruzada entre la frecuencia cardiaca y la existencia de fugas.

Frecuencia cardiaca	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Taquicardia	81	20	101	0,112
	(98,8%)	(90,9%)	(97,1%)	
No taquicardia	1	2	3	
	(1,2%)	(9,1%)	(2,9%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.5.2 Alteración plaquetaria

Tal y como se puede observar en la siguiente tabla, la relación existente entre la variable alteración plaquetaria y la existencia de fugas no es estadísticamente significativa.

Tabla 15. Tabla cruzada entre la alteración plaquetaria y la existencia de fugas

Alteración plaquetaria	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	7	0	7	0,217
	(8,6%)	(,0%)	(7,0%)	
No	74	19	93	
	(91,4%)	(100,0%)	(93,0%)	
Total	81	19	100	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.5.3 Problemas de coagulación

Se puede observar la relación entre la existencia de problemas en la coagulación y la existencia de fugas. Con un p valor de 0,664 se puede afirmar que la relación entre ambas variables no es estadísticamente significativa.

Tabla 16. Tabla cruzada entre problemas de coagulación y la existencia de fugas

Problemas de coagulación	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Si	4	1	5	,664
	(5,0%)	(5,3%)	(5,1%)	
No	76	18	94	
	(95,0%)	(94,7%)	(94,9%)	
Total	80	19	99	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.5.4 Parámetros de desnutrición

A continuación, se muestra la relación existente entre los parámetros de desnutrición y la existencia de fugas, pudiendo observar con un p valor de 0,235 que la relación entre ambas no es estadísticamente significativa.

Tabla 17. Tabla cruzada entre parámetros de desnutrición y la existencia de fugas

Parámetros de desnutrición	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	10	4	14	,235
	(12,5%)	(22,2%)	(14,3%)	
No	70	14	84	
	(87,5%)	(77,8%)	(85,7%)	
Total	80	18	98	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.5.5 Medicación previa a la cirugía

Se puede observar la relación existente la toma medicación previa a la cirugía y la existencia de fugas. Con un p valor de 0,501 se puede afirmar que la relación no es estadísticamente significativa.

Tabla 18. Tabla cruzada entre la medicación previa la cirugía y la existencia de fugas.

Medicación previa a la cirugía	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	61	16	77	,501
	(75,3%)	(72,7%)	(74,8%)	
No	20	6	26	
	(24,7%)	(27,3%)	(25,2%)	
Total	81	22	103	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la tabla, se muestra la relación existente entre la toma de Sintrom previa a la cirugía y la existencia de fugas. Con un p valor de 0,026 se puede afirmar que la relación entre ambas variables es estadísticamente significativa.

Tabla 19. Tabla cruzada entre la toma de Sintrom previa a la cirugía y la existencia de fugas.

Sintrom	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Si	1	3	4	,026
	(1,2%)	(14,3%)	(3,9%)	
No	81	18	99	
	(98,8%)	(85,7%)	(96,1%)	
Total	82	21	103	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

Tal y como se muestra, la relación entre la toma de Adiro previa a la cirugía y la existencia de fugas, no es estadísticamente significativa.

Tabla 20. Tabla cruzada entre la toma de Adiro previa la cirugía y la existencia de fugas.

Adiro	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Si	7	5	12	,065
	(8,5%)	(23,8%)	(11,7%)	
No	75	16	91	
	(91,5%)	(76,2%)	(88,3%)	
Total	82	21	103	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.6 Factores de riesgo

1.3.6.1 *Presión arterial*

Como se puede observar en la Tabla 21, no existe una relación significativa entre la presión sistólica y la existencia de fugas.

Tabla 21. Tabla cruzada entre la presión arterial sistólica y la existencia de fugas.

Presión arterial sistólica	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Normotenso	69	20	89	0,338
	(84,1%)	(90,9%)	(85,6%)	
Hipertenso	13	2	15	
	(15,9%)	(9,1%)	(14,4%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

Como se puede observar en la Tabla 22, no existe una relación significativa entre la presión diastólica y la existencia de fugas.

Tabla 22. Tabla cruzada entre la presión arterial diastólica y la existencia de fugas.

Presión arterial diastólica	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Normotenso	76	22	98	,293
	(93,8%)	(100,0%)	(95,1%)	
Hipertenso	5	0	5	
	(6,2%)	(,0%)	(4,9%)	
Total	81	22	103	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.6.2 Antecedentes personales

Tal y como se puede observar en la Tabla 23, la relación entre haber presentado antecedentes personales y la existencia de fugas no es significativa.

Tabla 23. Tabla cruzada entre antecedentes personales y existencia de fugas.

Antecedentes personales	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	68	17	85	0,370
	(82,9%)	(77,3%)	(81,7%)	
No	14	5	19	
	(17,1%)	(22,7%)	(18,3%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

Se puede observar que la relación existente entre los antecedentes neurológicos y la existencia de fugas, es una relación estadísticamente significativa.

Tabla 24. Tabla cruzada entre antecedentes neurológicos y la existencia de fugas.

Antecedentes neurológicos	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	10	8	18	0,013
	(12,2%)	(36,4%)	(17,3%)	
No	72	14	86	
	(87,8%)	(63,6%)	(82,7%)	
Total	82	22	104	
No	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la Tabla 25 se puede observar la relación entre los antecedentes cardiovasculares y la existencia de fugas. Con un p valor de 0,425 se puede afirmar que esta relación no es estadísticamente significativa.

Tabla 25. Tabla cruzada entre antecedentes cardiovasculares y la existencia de fugas.

Antecedentes cardiovascul ares	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Si	40	12	52	0,425
	(49,4%)	(54,5%)	(50,5%)	
No	41	10	51	
	(50,6%)	(45,5%)	(49,5%)	
Total	81	22	103	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la Tabla 26 se muestra la relación existente entre los antecedentes respiratorios y la existencia de fugas, pudiendo observar que esta relación no es significativa estadísticamente.

Tabla 26. Tabla cruzada entre antecedentes respiratorios y la existencia de fugas.

Antecedentes respiratorios	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	30	7	37	0,441
	36,6%	31,8%	35,6%	
No	52	15	67	
	63,4%	68,2%	64,4%	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la Tabla 27 se puede observar que la relación existente entre los antecedentes genitourinarios y la existencia de fugas no es estadísticamente significativa.

Tabla 27. Tabla cruzada entre antecedentes genitourinarios y la existencia de fugas.

Antecedentes genitourinarios	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	6	1	7	0,542
	(7,3%)	(4,5%)	(6,7%)	
No	76	21	97	
	(92,7%)	(95,5%)	(93,3%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

Tal y como se muestra en la Tabla 28, se puede observar que la relación existente entre los antecedentes gastrointestinales y la existencia de fugas no es estadísticamente significativa.

Tabla 28. Tabla cruzada entre antecedentes gastrointestinales y la existencia de fugas.

Antecedentes gastrointestinales	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	30	7	37	0,208
	(36,6%)	(31,8%)	(35,6%)	
No	52	15	67	
	(63,4%)	(68,2%)	(64,4%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la Tabla 29 se puede observar la relación existente entre los antecedentes hematológicos y la existencia de fugas. Con un p valor de 0,112 se puede afirmar que la relación no es estadísticamente significativa.

Tabla 29. Tabla cruzada entre antecedentes hematológicos y la existencia de fugas.

Antecedentes hematológicos	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	1	2	3	0,112
	(1,2%)	(9,1%)	(2,9%)	
No	81	20	101	
	(98,8%)	(90,9%)	(97,1%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la Tabla 30 se muestra la relación existente entre la variable antecedentes endocrinos y la existencia de fugas, pudiendo observar que la relación no es significativa estadísticamente.

Tabla 30. Tabla cruzada entre antecedentes endocrinos y la existencia de fugas.

Antecedentes endocrinos	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	36	10	46	0,542
	(43,9%)	(45,5%)	(44,2%)	
No	46	12	58	
	(56,1%)	(54,5%)	(55,8%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la Tabla 31, se puede observar la relación entre los antecedentes musculoesqueléticos y la existencia de fugas. Esta relación presentando un p valor de 0,486 no es estadísticamente significativa.

Tabla 31. Tabla cruzada entre antecedentes musculoesqueléticos y la existencia de fugas.

Antecedentes musculoesqueléticos	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Si	3	0	3	0,486
	(3,7%)	(,0%)	(2,9%)	
No	79	22	101	
	(96,3%)	(100,0%)	(97,1%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la Tabla 32 se muestra la relación entre los antecedentes dermatológicos y la existencia de fugas, pudiendo observar que la relación no es estadísticamente significativa

Tabla 32. Tabla cruzada entre antecedentes dermatológicos y la existencia de fugas.

Antecedentes dermatológicos	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Si	1	0	1	0,788
	(1,2%)	(,0%)	(1,0%)	
No	81	22	103	
	(98,8%)	(100,0%)	(99,0%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la Tabla 33, se puede observar la relación entre los antecedentes inmunológicos y la existencia de fugas. Esta relación presentando un p valor de 0,511 no es estadísticamente significativa.

Tabla 33. Tabla cruzada entre antecedentes inmunológicos y la existencia de fugas

Antecedentes inmunológicos	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Si	2	1	3	0,514
	(2,4%)	(4,5%)	(2,9%)	
No	80	21	101	
	(97,6%)	(95,5%)	(97,1%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la Tabla 34 se muestra la relación entre los antecedentes infecciosos y la existencia de fugas, pudiendo observar que la relación no es estadísticamente significativa

Tabla 34. Tabla cruzada entre antecedentes infecciosos y la existencia de fugas

Antecedentes infecciosos	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Si	1	21	3	0,112
	(1,2%)	(9,1%)	(2,9%)	
No	81	20	101	
	(98,8%)	(90,9%)	(97,1%)	
Total	82	22	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

De todos los resultados sobre el cruce de los antecedentes con la variable fugas, la única relación estadísticamente significativa encontrada es para la variable de los antecedentes neurológicos.

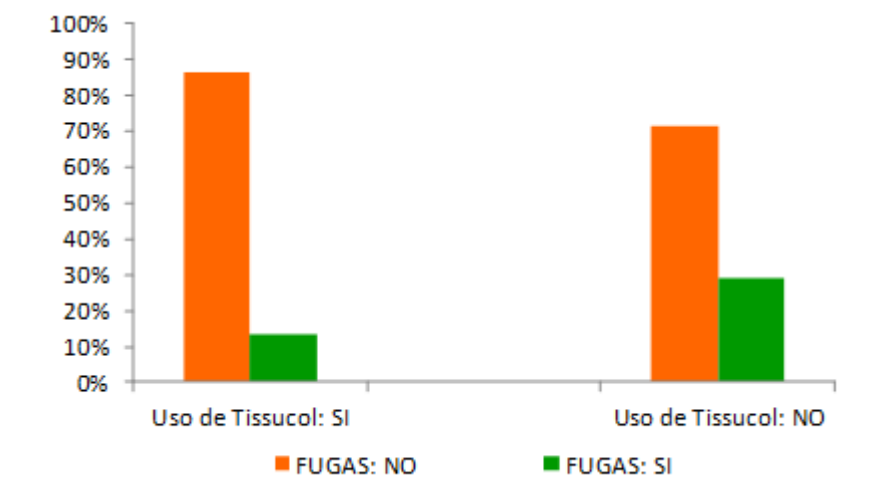
Se observó que el porcentaje de fugas fue mayor en el grupo en el que no se empleó Tissucol ($p < 0,05$).

Tabla 35. Tabla cruzada entre el Uso Tissucol y la variable primaria existencia de fugas para un N=100.

Uso de Tissucol	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Si	45	7	52	0,046
	(86,5 %)	(13,5 %)	(50%)	
No	37	15	52	
	(71,2 %)	(28,8 %)	(50 %)	
Total	82	22	104	
	(78,8 %)	(21,2 %)	(100 %)	

A continuación, en el Gráfico 1, queda representado mediante un diagrama de barras la relación existente entre las variables fundamentales Existencia de fugas y uso de Tissucol o no uso de Tissucol en los pacientes. En dicho diagrama se puede observar como la proporción de pacientes con fugas es superior en el grupo de pacientes a los que no se les aplica Tissucol.

Grafico 1. Diagrama de barras entre las variables fundamentales: Existencia de fugas y uso de Tissucol o no uso de Tissucol en los pacientes.



1.3.6.3. Cirugías realizadas

1.3.6.3 Descripción de la intervención

1.3.6.3.1 Tipos de intervención realizada

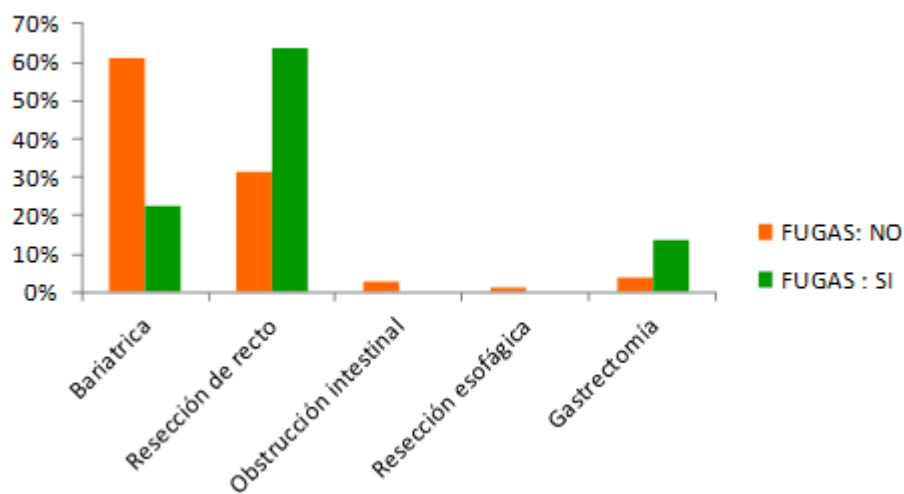
En la tabla, se muestra la relación existente entre el tipo de cirugía principal realizada y la existencia de fugas, pudiéndose observar que la relación es estadísticamente significativa.

Tabla 36. Tabla cruzada entre el tipo de cirugía principal realizada y la existencia de fugas

Tipo de cirugía principal realizada	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Bariátrica	49	5	54	0.010
	61,3%	22,7%	52,9%	
Resección de recto	25	14	39	
	31,3%	63,6%	38,2%	
Obstrucción intestinal	2	0	2	
	2,5%	,0%	2,0%	
Resección esofágica	1	0	1	
	1,3%	,0%	1,0%	
Gastrectomía	3	3	6	
	3,8%	13,6%	5,9%	
Total	80	22	102	
	100,0%	100,0%	100,0%	

En el diagrama de barras siguiente se muestra la relación existente entre dichas variables. El tipo de cirugía realizada que más fugas ha presentado es la resección de recto.

Grafico 2. Diagrama de barras entre el tipo de cirugía realizada y la existencia de fugas



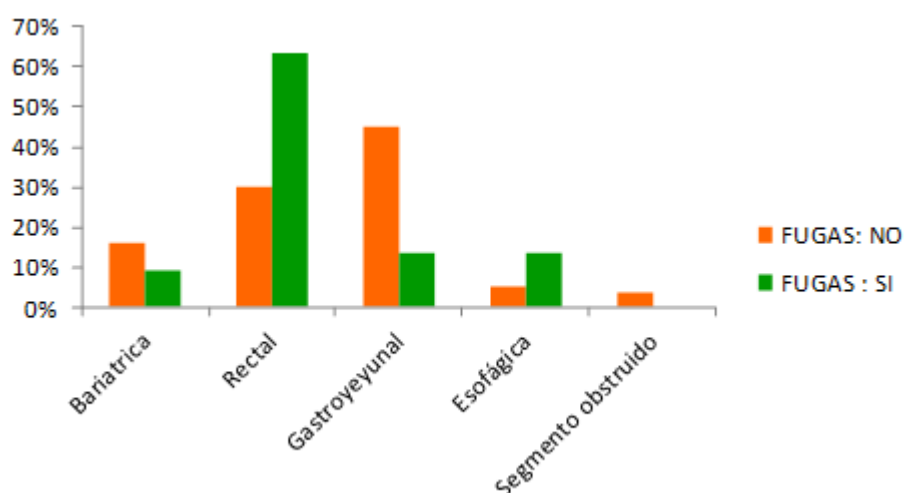
En la siguiente tabla, se muestra la relación existente entre el tipo de cirugía principal realizada y la existencia de fugas, pudiéndose observar que la relación es estadísticamente significativa.

Tabla 37. Tabla cruzada entre el tipo de anastomosis de alto riesgo realizada y la existencia de fugas

Tipo de anastomosis de alto riesgo realizada	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Rectal	24	14	38	
	30,0%	63,6%	37,3%	
Gastroyeyunal	36	3	39	
	45,0%	13,6%	38,2%	
Esofágica en ausencia de plastia gastrointestinal	4	3	7	
	5,0%	13,6%	6,9%	
Segmento de intestino obstruido en cirugía	3	0	3	
	3,8%	,0%	2,9%	
Duodenoyeyunal (cirugía bariátrica)	13	2	15	
	16,3%	9,1%	14,7%	
Total	80	22	102	
	100,0%	100,0%	100,0%	

En el siguiente diagrama de barras se muestra la relación existente entre las variables: tipo de anastomosis de alto riesgo realizada y existencia de fugas. En este gráfico se puede observar que el tipo de anastomosis de alto riesgo realizada en el que se han producido más fugas es el tipo de anastomosis rectal.

Grafico 3. Diagrama de barras entre el tipo de anastomosis de alto riesgo realizada y la existencia de fugas.



1.3.6.3.2 Programación de cirugía

Sólo hubo una cirugía de urgencias con lo cual esta variable: cirugía de urgencias o electiva no influyó en los resultados.

1.3.6.4 Segmentos anastomosados

En la tabla 38, se muestra la relación entre los problemas en la calidad de los segmentos anastomosados que puedan presentar los pacientes y la existencia de fugas, pudiendo observar con un p valor de 0,144 que entre ambas variables no existe una relación estadísticamente significativa.

Tabla 38. Tabla cruzada entre los problemas en la calidad de los segmentos anastomosados y la existencia de fugas.

Problemas en la calidad de los segmentos anastomosados	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Vascularización	0	1	1	,144
	(,0%)	(4,5%)	(1,0%)	
Obstrucción	4	1	5	
	(5,0%)	(4,5%)	(4,9%)	
Inflamación o edema	7	2	9	
	(8,8%)	(9,1%)	(8,8%)	
Tensión	1	2	3	
	(1,3%)	(9,1%)	(2,9%)	
Estoma de protección	3	0	3	
	(3,8%)	(,0%)	(2,9%)	
No problemas	65	16	81	
	(81,3%)	(72,7%)	(79,4%)	
Total	80	22	102	
	(100,0%)	(100,0%)	(100,0%)	

En la tabla, se puede observar la relación entre la obstrucción en los segmentos anastomosados y la existencia de fugas, pudiendo afirmar que no existe una relación estadísticamente significativa.

Tabla 39. Tabla cruzada entre la obstrucción en los segmentos anastomosados y la existencia de fugas.

Obstrucción de los segmentos anastomosados	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
No obstrucción	75	21	96	,866
	93,8%	95,5%	94,1%	
Obstrucción parcial	4	1	5	
	5,0%	4,5%	4,9%	
Gran dilatación de al menos un segmento	1	0	1	
	1,3%	,0%	1,0%	
Total	80	22	102	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En la tabla, se muestra la relación entre la tensión de los segmentos anastomosados y la existencia de fugas, pudiendo observar con un p valor de 0,202 que la relación entre ambas no es estadísticamente significativa.

Tabla 40. Tabla cruzada entre la tensión de los segmentos anastomosados y la existencia de fugas

Tensión de los segmentos anastomosados	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
No tensión	78	20	98	,202
	(97,5%)	(90,9%)	(96,1%)	
Tensión leve	2	2	4	
	(2,5%)	(9,1%)	(3,9%)	
Total	80	22	102	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

Tal y como se muestra en la tabla, la relación entre las variables grosor inflamatorio de la pared y la existencia de fugas, no es estadísticamente significativa

Tabla 41. Tabla cruzada entre el grosor inflamatorio de la pared/edema y la existenci

Grosor inflamatorio de la pared/edema	FUGAS			P valor
	No	Si	Total	
Normal	71	20	91	,392
	88,8%	90,9%	89,2%	
Edema discreto	4	2	6	
	5,0%	9,1%	5,9%	
Gran componente inflamatorio/edema	5	0	5	
	6,3%	,0%	4,9%	
Total	80	22	102	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.6.5 Variables clínicas intraoperatorias

1.3.6.5.1 Pérdidas hemáticas

Las pérdidas hemáticas no determinaron un mayor porcentaje de fugas, debido en parte a que sólo tuvimos 6 casos en los que las pérdidas sanguíneas fueron mayor de 500 ml.

1.3.6.5.2 Tipo de sutura empleada en la anastomosis

No hubo diferencias significativas entre el tipo de anastomosis empleada (manual o mecánica) y la existencia de fugas ($p=0,43$).

1.3.6.5.3 Colocación de drenaje

En el 54,5% de las fugas los pacientes no tenían drenaje ($p=0,041$).

Tabla 42. Tabla cruzada entre la colocación de drenaje y la existencia de fugas

Drenaje	<i>FUGAS</i>			P valor
	No	Si	Total	
Si	55	10	65	,041
	(68,8%)	(45,5%)	(63,7%)	
No	25	12	37	
	(31,3%)	(54,5%)	(36,3%)	
Total	80	22	102	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.6.5.4 Estoma de protección

Se emplearon estoma de protección en cuatro pacientes, no observando diferencias significativas ($p=0,372$).

Análisis bivariado entre la variable Randomización: uso de Tissucol y otras variables fundamentales.

1.3.7 Complicaciones a lo largo del seguimiento

En la tabla, se muestra la relación existente entre las complicaciones a lo largo del seguimiento y el uso o no uso de Tissucol, pudiendo observar que no existe una relación significativa entre ambas variables.

Tabla 43. Tabla cruzada entre el uso del Tissucol y la existencia de complicaciones en algún momento del ingreso.

Complicaciones	Randomización: Uso de Tissucol			P valor
	No	Si	Total	
Si	16	11	33	0,186
	(30,8 %)	(21,2 %)	(31,7 %)	
No	36	41	71	
	(69,2 %)	(78,8 %)	(68,3 %)	
Total	52	52	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.8 Reintervenciones a lo largo del seguimiento

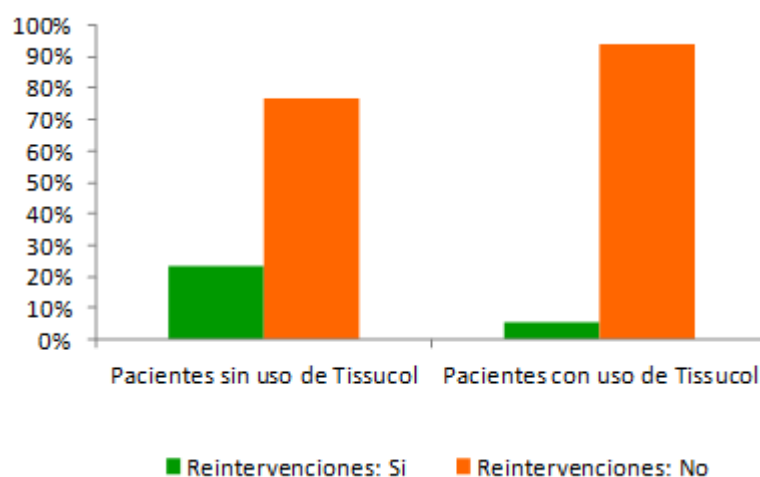
En la tabla, se muestra la relación existente entre las reintervenciones a lo largo del seguimiento y el uso o no uso de Tissucol. El porcentaje de reintervenciones fue mayor en el grupo No Tissucol. En esta tabla se observa que la relación es significativa estadísticamente con un P valor de 0,012.

Tabla 44. Tabla cruzada entre reintervenciones a lo largo del seguimiento y uso o no uso de Tissucol

Reintervenciones	Randomización: Uso de Tissucol			P valor
	No	Si	Total	
Si	12	3	15	0,012
	(23,1 %)	(5,8 %)	(31,7 %)	
No	40	49	89	
	(76,9 %)	(94,2 %)	(68,3 %)	
Total	52	52	104	
No	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

En el gráfico, se puede observar la relación existente entre el uso o no uso de Tissucol y las reintervenciones realizadas en los pacientes que han tenido fuga, pudiendo observar que entre los pacientes a los que se les aplicó el Tissucol hay un número menor de reintervenciones.

Grafico 4. Diagrama de barras entre la variable uso o no uso de Tissucol en los pacientes y la realización de reintervenciones a lo largo del seguimiento.



1.3.9 Existencia de adherencias a lo largo del seguimiento

En la tabla, se presenta la relación entre la existencia de adherencias a lo largo del seguimiento y el uso o no uso de Tissucol, pudiendo observar que no existe una relación significativa entre ambas variables.

Tabla 45. Tabla cruzada entre adherencias a lo largo del seguimiento y uso o no uso de Tissucol

Adherencias	Randomización: Uso de Tissucol			P valor
	No	Si	Total	
Si	2	0	33	0,248
	(3,8 %)	(0 %)	(31,7 %)	
No	50	52	71	
	(96,2 %)	(100 %)	(68,3 %)	
Total	52	52	104	
	(100 %)	(100 %)	(100 %)	

1.3.10 Estancia hospitalaria

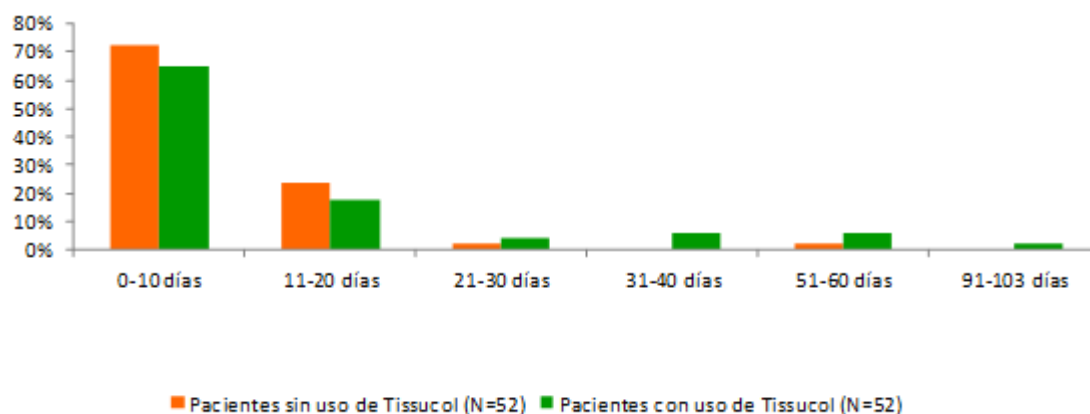
La estancia media fue de 12,89 +/- 16,28 días. La estancia fue mayor en pacientes con fuga anastomótica: 30,37 días, frente a los pacientes que no tuvieron fuga: 7,84 días. A continuación se exponen los resultados encontrados al realizar un contraste de medias entre los pacientes a los que se les aplicó el Tissucol y aquellos a los que no se les aplicó, en relación a los días de estancia hospitalaria, pudiendo ver que dicha relación no es significativa estadísticamente.

Tabla 46. Contraste de medias entre el uso del Tissucol y los días de ingreso o estancia hospitalaria.

Estancia hospitalaria	Randomización: Uso de Tissucol		P valor
	No (N=51)	Si(N=51)	
Media	15,5294	10,0392	0,059
Desviación Típica	19,03613	7,59200	
Error Típico	2,66559	1,06309	

En el **gráfico**, se puede observar que la mayor parte de los pacientes de ambos grupos (experimental y control) estuvieron hospitalizados entre 0 y 10 días.

Grafico 5. Diagrama de barras de la estancia hospitalaria en relación con el uso o no uso de Tissucol en los pacientes.



En la tabla, se muestra la relación entre el uso de Tissucol y el éxito en los pacientes, pudiéndose afirmar que la relación entre ambas variables no es significativa. La mortalidad global fue del 5,8%. Esta mortalidad se elevó al 25% en pacientes con fuga gastroyeyunal, al 23,5% en pacientes con fuga rectal, y al 33,3% en los que tenían fuga esofágica.

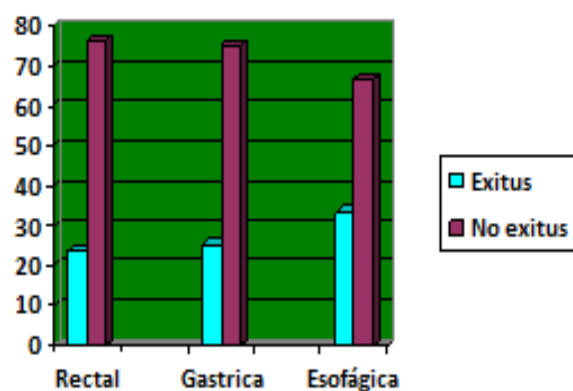


Gráfico 6. Mortalidad en fuga según localización.

Tabla 47. Tabla cruzada entre el uso de Tissucol y el éxito

éxito	Randomización: Uso de Tissucol			P valor
	No	Si	Total	
Si	4 (7,7 %)	3 (5,8 %)	7 (5,8%)	0,500
No	48 (92,3 %)	49 (94,2 %)	97 (94,2 %)	
Total	52 (100 %)	52 (100 %)	104 (100 %)	

5.5. RESUMEN DE RESULTADOS.

Análisis descriptivo

Por lo que respecta a las características sociodemográficas de la muestra, la edad media de los pacientes es de $56,28 \pm 15,36$ y el rango de edad con mayor número de pacientes es el rango comprendido entre 46-55 años. En cuanto al género, hay una proporción superior de mujeres (58,7 %) frente a un 41,3 % de hombres.

En cuanto a las variables relativas a la medicación, un 74,8 % de los pacientes, tomaba medicación antes de la realización de la anastomosis, correspondiendo la proporción más alta del tipo de medicación tomada, a los antihipertensivos (50,5 %).

Por lo que respecta a los factores de riesgo, una proporción alta de pacientes (85,6%), presenta una presión sistólica normal (incluye los pacientes que toman medicación y están controlados). En cuanto a la presión diastólica, considerada también como un importante factor de riesgo, un 95,1 % de los pacientes son normotensos. En cuanto a los antecedentes personales, los antecedentes que refieren un mayor número de pacientes son los cardiovasculares con un 50 % de los pacientes, seguido de los antecedentes endocrinos con un 43,3 % de los pacientes.

En cuanto a las cirugías realizadas, el tipo de cirugía predominante es la bariátrica en un 52,9 % de los pacientes. El tipo de anastomosis gastroyeyunal ha sido la más realizada, en un 38,2% de los pacientes. En un 99% de los pacientes, la cirugía es programada. Para un 55,3 % de los pacientes, la duración de la intervención supera las 3 horas. En cuanto al abordaje quirúrgico, para un 80,6 % de los pacientes, se emplea cirugía laparoscópica. Por lo que respecta a la variable segmentos anastomosados, una proporción alta de pacientes (79,4 %) no tienen problemas en la calidad de los segmentos anastomosados. También una proporción de un 89,2 % de los pacientes presenta un grosor normal de la pared intestinal. Un 96,1 % de los pacientes no presentan tensión en dichos segmentos y

un 96,1 % de pacientes no han precisado estoma de protección. En cuanto a las variables clínicas intraoperatorias, un 94,2 % de los pacientes no han presentado pérdidas hemáticas., un 94,4 % de los pacientes tienen una presión sistólica media entre 90-140 mm Hg durante la intervención. Para un 97,1 % de los pacientes, no existe contaminación durante la intervención, ningún paciente presentó problemas vasculares. En un 87,3 % de los pacientes el tipo de sutura empleada en la anastomosis ha sido mecánica y para un 63,7 % de los pacientes se utiliza algún tipo de drenaje.

Tuvimos 22 fugas (21,2%), 15 de ellas en el grupo en el que no se empleó Tissucol ($p<0,05$). Las fugas fueron más frecuentes en la cirugía rectal (63,6%) ($p<0,05$). La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo en el que no se empleó Tissucol (15,52 días vs. 10,04 días), diferencia que no fue significativa ($p=0,059$). La estancia hospitalaria sí fue mayor de forma significativa en los pacientes con fuga anastomótica (30,37 días frente a 7,84 días).

En cuanto a la variable éxito, un 93,3 % de los pacientes no han fallecido, y no guardó relación con el empleo o no de Tissucol.

Análisis bivariado

El cruce de variables consideradas como fundamentales (existencia de fuga/uso-no uso de Tissucol), nos indica que la relación existente entre ambas es significativa estadísticamente, con un p valor de 0,046.

También se realizó un análisis bivariado entre la variable existencia de fugas y otras variables fundamentales. Se ha encontrado que la variable existencia de fugas presenta relaciones estadísticamente significativas con las siguientes variables fundamentales:

- edad categorizada (en grupos de mayores y menores o iguales de 65 años), con un p valor de 0,005.
- administración de Sintrom ($p=0,026$).
- con el factor de riesgo antecedentes neurológicos con un p valor de 0,013.

-para las cirugías realizadas, presenta una relación estadísticamente significativa con la variable tipo de cirugía con un p valor de 0,010 y tipo de anastomosis de alto riesgo realizada (más frecuente en cirugía rectal) con un p valor de 0,011, así como para la colocación de drenaje con un 0,041.

En cuanto al cruce de la randomización (Uso o no uso de Tissucol) con las variables fundamentales se ha encontrado una relación estadísticamente significativa con la variable reintervenciones con un p valor de 0,012. Por ello, a los pacientes a los que se les administró Tissucol tuvieron un menor número de reintervenciones, pudiéndose considerar este dato como positivo para minimizar el consumo de recursos sanitarios. En cambio no hubo diferencias significativas en cuanto a la estancia hospitalaria.

6. DISCUSIÓN.

DISCUSIÓN.

El objetivo básico del proceso de cicatrización es *reintegrar un tejido lesionado a su normalidad funcional*. En todos los procesos de cicatrización se producen los mismos acontecimientos y en el mismo orden, independientemente del tipo de tejido o de herida. Los avances en la cirugía y la anestesia de los siglos XVIII y XIX ayudaron a mejorar los resultados de la cirugía. Los descubrimientos científicos de las décadas 1980-1990 demostraron que los médicos podían manipular las heridas mediante técnicas de biología celular y molecular para acelerar su cicatrización. Pero a pesar de los avances de estos veinte últimos años en el conocimiento de la biopatología de la cicatrización de las heridas, todavía no se comprenden bien algunas complicaciones, como las heridas que no cicatrizan, las que lo hacen excesivamente y las heridas que presentan un crecimiento descontrolado, como los tumores.

La dehiscencia anastomótica, entendida como un defecto de cicatrización, es una de las complicaciones más temidas en los pacientes sometidos a cirugía abdominal, ya que su aparición se asocia a un incremento de la *mortalidad postoperatoria*. Así, la causa más importante de morbilidad y mortalidad postoperatorias en pacientes con esofagectomía, es la fuga anastomótica, cuya mortalidad oscila entre el 9 y el 32% (8). En la cirugía bariátrica, la presencia de fuga anastomótica supone una tasa de mortalidad entre el 35-40% (12), mientras que la fuga de anastomosis intestinal se asocia con una mortalidad del 9%. En el caso de la mortalidad asociada a dehiscencia de anastomosis rectal el porcentaje es del 10-33%. En nuestra serie, la mortalidad global fue del 5,8%, elevándose al 25% cuando el paciente presentaba fuga gastroyeyunal, del 23,5% si la fuga era rectal y un 33,3% en la esofágica, datos similares a los publicados en las distintas series.

Pero no sólo incrementa el porcentaje de mortalidad, sino que además afecta a los *resultados de la cirugía a largo plazo*. Así, se han descrito alteraciones en la función anorrectal (23), aumento de la prevalencia de recurrencia locorregional (24) y descenso de la supervivencia (293). En nuestro estudio no pudimos

comprobar estos efectos, quizás porque el seguimiento del paciente fue durante seis meses y estas complicaciones suelen manifestarse posteriormente.

Lo que sí observamos fue un incremento de la *estancia hospitalaria*, siendo de 30,37 días para los pacientes con fuga anastomótica, frente a 7,84 días en los que no tuvieron ($p<0,05$). Las estancias prolongadas suponen una mayor utilización de los recursos hospitalarios, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos, así como bajas laborales prolongadas.... M N de la Hunt et al, publica un análisis de coste de las complicaciones en el postoperatorio de la resección de colon. En él demuestra que el factor más importante que incrementa el coste hospitalario es la estancia hospitalaria (21). Thomas Koperna et al, realizan un análisis de coste en los pacientes sometidos a resección anterior baja por cáncer de recto, y publica que el tratamiento de los pacientes que tuvieron dehiscencia anastomótica fue 5 veces mayor, motivado por un incremento de la estancia hospitalaria hasta 2,5 veces. (22). Por lo tanto, podemos afirmar que la dehiscencia anastomótica es la complicación más cara, y por ello la medida más eficaz para reducir el coste de su tratamiento postoperatorio es evitarla.

La fuerza de la anastomosis deriva de las fibras de colágeno sintetizadas y depositadas fundamentalmente en la submucosa. Durante los primeros días postoperatorios, la tensión de la anastomosis es baja, como consecuencia de la actividad de la colagenasa es elevada, y escasa la síntesis de colágeno. Así, la fuerza de la anastomosis inicialmente depende de la que le confiere la sutura (manual o mecánica), en tanto se sintetiza el nuevo colágeno por parte de los fibroblastos y células del músculo liso intestinal. Por lo tanto, existe un período crítico de riesgo de dehiscencia, que coincide entre el 3-5º día postoperatorio, y que se relaciona con el período en el que la actividad de la colagenasa es superior a la síntesis de colágeno, y la sutura no aporta la fuerza tensil. Cualquier factor que prolongue este período crítico será un factor de riesgo de dehiscencia, y una de las formas de prevenirla será actuar sobre esos factores de forma preoperatoria. Por eso, es interesante conocer los *factores de riesgo* para intentar actuar sobre ellos. Kirchoff et al muestran en su estudio que la edad >75 años es un factor de riesgo independiente para la dehiscencia (42). En nuestro estudio la edad mayor de 65 años fue un factor de riesgo independiente de fuga. Esta es una de las causas

de que se haya avanzado poco en la prevención de dehiscencia anastomótica, porque cada vez se interviene a pacientes de más edad. Otros factores como el género masculino (294), obesidad (BMI >30) (294), anemia preoperatoria (42) o la malnutrición (45) no fueron significativos en nuestro estudio.

A partir de la idea de que cualquier situación que genere isquemia puede causar defectos de cicatrización, autores como Foster et al. estudiaron la aterosclerosis como factor de riesgo, encontrando que había asociación entre esta y el porcentaje de dehiscencias (34). Basándose en esto, otros autores estudiaron los factores de riesgo de la aterosclerosis como son: HTA (35), dislipemia (36), tabaco (37) y diabetes mellitus encontrando asociación con el incremento de fuga anastomótica. Nosotros encontramos que la existencia de antecedentes neurológicos fue factor de riesgo, lo cual no sorprende si tenemos en cuenta que el 90% de estos eran de origen isquémico.

Algunos fármacos inhiben directamente la cicatrización de las heridas por su mecanismo de acción, como son: doxorubicina, un quimioterápico que limita la proliferación de las células mesenquimatosas y reducen el número de plaquetas, células inflamatorias y factores de crecimiento disponibles; y glucocorticoides, que impiden la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno. En nuestra serie, el uso preoperatorio de acenocumarol fue factor de riesgo de dehiscencia. No hemos encontrado publicaciones al respecto. El acenocumarol es un anticoagulante que actúa inhibiendo la acción de la vitamina K sobre la γ -carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico, localizadas en los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX, X y en la proteína C, sin la cual no puede desencadenarse la coagulación sanguínea. Por lo tanto, el mecanismo de acción no justifica la asociación, y sí lo hace el hecho de que la edad media de los pacientes que toman sintrom fue de 72,4 años, frente a 56 años en los que no lo tomaron ($p<0,05$). De esta forma, no podremos afirmar que el acenocumarol sea un factor de riesgo, y sí la edad.

Busch NC, observó que cuando el tiempo quirúrgico era mayor de 3 horas el riesgo de dehiscencia era mayor (41). En nuestro estudio, el tiempo quirúrgico

medio fue superior a 3 horas en el 55,3% de los pacientes, no encontrándose asociado un incremento en la dehiscencia.

La utilización de un estoma temporal en las resecciones colónicas bajas, en pacientes seleccionados como método de prevención del fallo de sutura es un tema controvertido (79). Su uso se asocia con un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad, y obliga a una segunda intervención, con lo que aumenta el gasto sanitario. En base a esto sólo se realizaron en 3 pacientes.

La preparación colónica, siempre se ha llevado a cabo siguiendo el dogma de que la presencia de contenido colónico intraluminal durante la cirugía se asociaba a un mayor porcentaje de dehiscencias e infecciones de la herida quirúrgica. Varios estudios prospectivos randomizados (56), (295) (57), (59) y un metaanálisis muestran que la limpieza del colon no previene ni la dehiscencia anastomótica ni la infección de herida quirúrgica. Siguiendo las recomendaciones de estos estudios, no preparamos el colon en nuestros pacientes (60).

No hay opinión uniforme respecto a si el tipo de anastomosis realizada influye en el porcentaje de dehiscencias. Así, no encontramos diferencias entre anastomosis manual o mecánica, ni en monoplano frente a biplano, aunque bien es cierto que casi el 86% fueron mecánicas, lo cual se asocia a un menor tiempo quirúrgico (85).

El valor del drenaje profiláctico en cirugía abdominal es un tema controvertido. Petrowsky et al. (74) realizaron un metanálisis donde valoran la utilidad del drenaje profiláctico en la cirugía abdominal. Se demostró que en la cirugía hepatobiliar la utilización sistemática del drenaje profiláctico fue un factor de riesgo de morbilidad, y no fueron útiles en el diagnóstico y tratamiento de las fugas biliares. Pocos estudios han demostrado el valor del drenaje profiláctico en la cirugía esofágica y gástrica. Las resecciones esofágicas son procedimientos asociados a una elevada mortalidad y morbilidad, en relación sobre todo con las dehiscencias de anastomosis. Además, las fugas torácicas son detectadas precozmente con la utilización de los mismos. Así, existe un consenso de utilizar drenaje en las resecciones esofágicas y gastrectomías totales. En la cirugía de obesidad y gastrectomía subtotal, no hay acuerdo. En cirugía colorectal, se ha

demostrado que el drenaje profiláctico no tiene efecto beneficioso, ni se asocia a un menor porcentaje de dehiscencia ni de infección de la herida quirúrgica. Existen varios estudios, que además demuestran la baja sensibilidad de los mismos para diagnosticar la fuga o sangrado, que se supone es la función fundamental de los mismos (74), (75). Tampoco disponemos de ningún estudio prospectivo, randomizado en cirugía esofagogástrica donde se demuestre la utilidad del drenaje profiláctico (296). En nuestro estudio la colocación de drenaje profiláctico fue un factor protector de dehiscencia ($p<0,05$), aunque hay que tener en cuenta que sólo se utilizó en 65 casos y fueron en la cirugía bariátrica, gástrica y esofágica, lo que justificaría ese valor protector, ya que es en las cirugías donde se ha demostrado que tiene beneficio su utilización.

Todas las anastomosis esofágicas que realizamos fueron cervicales, las cuales se asocian con un mayor porcentaje de dehiscencia y estenosis, que se eleva hasta el 40 y 50% respectivamente, pero con poca mortalidad, que es inferior al 5% (92).

Por lo tanto, asumimos como *factores de riesgo* en nuestro estudio: edad, antecedentes neurológicos, el tipo de anastomosis y la no colocación de drenaje.

En nuestro estudio incluimos sólo pacientes a los que se realizan anastomosis de “alto riesgo”. Entendemos “*anastomosis de alto riesgo*” aquellas que se asocian con una incidencia de dehiscencia mayor del 4%. Así, en las distintas series se publica una incidencia de dehiscencia en la anastomosis esofágica torácica del 3-12%, y del 10-25% cuando esta es cervical (104).

En las anastomosis gastroyeyunales de la cirugía bariátrica, se publican resultados de dehiscencia hasta el 8% (12), estando relacionada con la curva de aprendizaje cuando se realiza la cirugía por vía laparoscópica. En nuestra serie obtuvimos una incidencia del 9,25%.

En cuanto a las anastomosis intestinales la incidencia de fuga es del 9% (11). No tuvimos ningún caso de fuga en las anastomosis intestinales, probablemente porque sólo se incluyeron dos pacientes.

Por último, la fuga anastomótica en la cirugía rectal oscila entre el 2,8-15% (16), (70). En nuestra serie fue del 35,9%.

Excluimos la anastomosis pancreática en base a los resultados de estudios en los que se demuestra que el empleo de Tissucol® sobre la superficie pancreática no tiene efecto, al ser digerido por las enzimas pancreáticas. (254).

En base a esto, incluimos las anastomosis rectales, esofágicas y gastroyeyunales, así como las intestinales en segmentos de intestino obstruidos.

La discrepancia en cuanto a la incidencia de dehiscencias entre nuestro estudio y las distintas publicaciones, puede estar en relación con varios factores:

- a. Hemos utilizado el tránsito con gastrografín, enema opaco y/o TC con contraste, de forma rutinaria para la detección precoz de la fuga anastomótica, incluyendo la subclínica que de otra forma pasaría inadvertida. Esto va a hacer que presentemos mayor incidencia de fugas diagnosticadas, lo cual nos interesaba para valorar el efecto de Tissucol sobre fugas subclínicas. La detección precoz de la fuga anastomótica postoperatoria mediante pruebas de imagen está sometida a controversia (297). Grupos como Tirnaksiz MB utilizaron el tránsito con gastrografín para el diagnóstico precoz de la fuga anastomótica en 505 casos de esofagectomía. La prueba mostró una sensibilidad del 40% y especificidad del 94,7%. En base a esto critican su uso. Otros grupos como el de M. Junemann-Ramirez (Plymouth, UK) lo utilizan de forma rutinaria. En nuestro estudio hemos incluido la realización de enema opaco, tránsito con gastrografín o TC para el diagnóstico de la fuga subclínica que pasa desapercibida, realizándolo en un principio al 3º día postoperatorio. Sin embargo, tuvimos un caso en el que la fuga inicialmente subclínica pasó a ser clínica tras realizar el enema opaco. Ante este efecto adverso, se acordó realizarlo entre el 4-7º día. Otra medida que se adoptó fue hacer la prueba a menor presión.
- b. Utilizamos la definición y sistema de clasificación más amplio existente. En cuanto a la definición de fuga anastomótica, nos encontramos que no existe una definición clara y única, sino al menos 46 definiciones distintas recogidas

de más de 107 estudios, de los cuales menos de la mitad establecen criterios claros de dehiscencia. En 1991, en una reunión de consenso en Gran Bretaña, se establece como definición de dehiscencia: “la salida de contenido intraluminal procedente de dos vísceras huecas unidas por procedimientos quirúrgicos. El contenido luminal emerge a través de la herida quirúrgica o el drenaje, o se colecciona cerca de la anastomosis, causando fiebre, absceso, sepsis, alteraciones metabólicas y/o fracaso multiorgánico”, utilizándola en nuestro estudio, y el sistema de clasificación usado es el de Csendes, que fue publicado por este autor en 1990, uno de los sistemas de clasificación más importantes y empleados, y que distingue entre el tipo I (fuga subclínica) y el tipo II (fuga clínica).

- c. Sólo incluimos cirugías con anastomosis a nivel del tercio medio e inferior. La mayoría de los estudios, incluyen tercio superior con los cual el número de dehiscencia total en cirugía de recto es menor. La importancia de los factores anatómicos viene porque la frecuencia de dehiscencia varía según la localización de la anastomosis, siendo del 3-6% en las colónicas y elevándose al 16% cuando la anastomosis se sitúa en el 1/3 inferior de recto (67). Autores como Alves (70) o Rullier (31) postulan que esto se debe a las dificultades técnicas para la movilización de los tumores rectales, que llevan consigo un incremento en la tensión tisular, comprometiéndola así la microcirculación, especialmente en pacientes con comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares. El 63,6% de las fugas en nuestra serie tuvieron lugar en resecciones rectales ($p < 0,05$), aunque no hubo diferencias significativas si la anastomosis se realizaba en el tercio medio o inferior. Esto puede deberse que el número de pacientes con cirugía colorectal es pequeño (39 pacientes).

La *clínica* de fuga anastomótica depende de la localización e incluye: fiebre, leucocitosis, enfisema, derrame pleural, aumento del líquido de drenaje, o cambio en sus características... En nuestra serie, el 91% de los pacientes con fuga mostraron taquicardia al 3º día postoperatorio, lo cual debe ser un signo de alarma. Recordemos que entre el 3º y 5º día es lo que se conoce como “período débil” que es el período en el que la fuerza de tensión de la anastomosis es menor a causa del desequilibrio entre síntesis del colágeno y colagenosis, que sucede en

los primeros días, como se observa en la siguiente gráfica. Es por ello, que hay que atender con especial atención a signos como: fiebre, taquicardia... que sucede en estos días.

El manejo de las dehiscencias, conservador o quirúrgico, es controvertido. Los factores que influyen en el tipo de tratamiento incluye (298):

- modo de presentación.
- síntomas.
- evolución postoperatoria.

De las 22 fugas que apreciamos en 15 de ellas fue necesario reintervenir. La reintervención fue más frecuente en el grupo donde no se había empleado Tissucol ($p < 0,05$), con lo que parece que en caso de tener fístula, disminuye sus consecuencias clínicas favoreciendo el tratamiento conservador. También observamos que en ninguna de las que se reintervinieron había sido utilizado el drenaje para tutorizar la anastomosis, que si bien estudios apuntan a que el uso sistemático de drenaje aspirativo favorece la aparición de fístula, otros en cambio discrepan y muestran que gracias a él la fuga puede ser tratada de forma conservadora.

Hemos diseñado un *ensayo clínico*. Según Hulley et al, los ensayos deben reservarse para las situaciones siguientes:

- Cuando ya se han llevado a cabo todos los diseños observacionales para responder a una pregunta de investigación. Por lo tanto, se trata de una pregunta relativamente “madura”.
- Cuando el conocimiento hasta entonces no es suficiente para realizar recomendaciones clínicas o de salud pública.
- Cuando un ensayo clínico proporcione probablemente un aumento importante del conocimiento: cuando sea la única forma o la más barata para responder a una pregunta de investigación.

Por todo lo expuesto, hemos elegido el ensayo clínico como el tipo de estudio que más se ajusta a nuestras necesidades, ya que existe un problema: elevada incidencia de fugas y dehiscencias en un tipo concreto de anastomosis. Sobre este problema, ya existen estudios experimentales, y algunos observacionales, es decir,

podemos considerar la idea “madura”, y pensamos que los resultados pueden influenciar en la actitud a seguir cuando se realicen este tipo de cirugías.

Los adhesivos biológicos y otras sustancias biológicas en forma o no de adhesivo a base de colágeno, trombina, fibrina y otros compuestos, se han utilizado fundamentalmente con fines hemostáticos en cirugías especialmente hemorrágicas como la cirugía hepática (299). Paralelamente a esta utilización, se han ido autorizando otras indicaciones en la ficha técnica como por ejemplo la capacidad de adhesión de tejidos inducida por determinados adhesivos a base de fibrina. Durante años hemos mantenido una línea de trabajo en las anastomosis que ha sido puramente mecánica. Hemos pensado que debíamos de favorecer la aproximación de nuestras anastomosis confeccionándolas con materiales de sutura más estancos, con varias líneas de grapado, en ausencia de tensión y con suturas y a veces adhesivos capaces de mantener de manera firme y mecánica los segmentos del tubo digestivo anastomosado en la línea de sutura (300), (301), (302).

Sin embargo, lo que mantiene estanca la anastomosis a largo plazo no es la sutura sino la cicatriz inducida por la herida quirúrgica sobre el intestino. En este sentido es muy probable que sólo seamos capaces de mejorar los resultados si somos capaces de mejorar la cicatrización. Uno de los factores que favorecen una buena cicatrización es la buena vascularización, factor éste difícil de controlar en nuestros pacientes. En el análisis de los primeros 104 pacientes de nuestro ensayo el factor de riesgo más importante para una mala cicatrización anastomótica, fue precisamente el antecedente cardiovascular seguido por la diabetes mellitus, ambos factores de riesgo para la arteriopatía de mediano y pequeño vaso y por lo tanto factores de riesgo de una dehiscencia anastomótica (303), (304), (305). Desgraciadamente el daño que ambos factores de riesgo producen en la microvascularización, es ya difícil de controlar en el período perioperatorio.

Los tejidos bien vascularizados tienen menor riesgo de fuga. Sin embargo, paralelamente a la disminución de la buena vascularización anastomótica en nuestros pacientes, por su edad y factores de riesgo, no hemos abierto todavía líneas de investigación que nos lleven a buenos resultados en la mejoría técnica o

farmacológica de esta vascularización anastomótica. Si bien, se proponen técnicas como anastomosis microvasculares con el objeto de aumentar el aporte sanguíneo, sobre todo en cirugía esofágica, con resultados alentadores (306), acondicionamiento isquémico del órgano a anastomosar previo a la cirugía mediante embolización o ligadura quirúrgica en una primera intervención. También se han propuesto técnicas de neovascularización mediante la utilización de factores de crecimiento como el VEGF, aunque existen pocos estudios que analicen el uso de este factor sobre las anastomosis, siendo más empleado de forma experimental para el tratamiento de úlceras. (306)

Por otro lado, determinados factores son capaces de inducir la cicatrización sin que paralelamente aumente la vascularización. El aumento de permeabilidad capilar, la capacidad de migración de células inflamatorias al intersticio, el incremento en la división celular y en la síntesis del colágeno, inducen una mayor, más precoz y rápida cicatrización en ausencia de mayor vascularización. En esta línea, se ha demostrado que la presencia de factores de crecimiento favorece la inducción de la cicatrización a través de estos mecanismos (307), (308).

Los adhesivos biológicos a base de fibrina han demostrado además de su capacidad hemostática, su capacidad de inducir la adhesión de tejidos. Dichos adhesivos tienen aprobada en su ficha técnica la indicación como adhesivos tisulares y están autorizados como medicamentos y no como productos sanitarios. Durante años, se han utilizado en la clínica para esta indicación fundamentalmente en la adhesión inducida en la cirugía de partes blandas (309), (310). Paralelamente se han utilizado a nivel anastomótico para mantener de manera mecánica la estanqueidad durante el período de cicatrización.

Numerosos estudios experimentales han demostrado que la aplicación de adhesivos biológicos a base de fibrina disminuye el riesgo de fuga anastomótica e incluso puede prevenir la fuga causada a nivel experimental sin reparación mediante sutura (311), (312), (313). Este hecho demostrado a nivel experimental no ha sido todavía trasladado a la clínica ni mucho menos incorporado como práctica rutinaria en la prevención de fugas anastomóticas. Durante años se ha postulado sobre la posibilidad de que los adhesivos biológicos a base de fibrina

puedan prevenir los defectos de cicatrización anastomóticos en la clínica. Basándose en los resultados obtenidos en estudios experimentales, algunos autores han publicado estudios de baja potencia que han apoyado la tesis de que estos fármacos disminuyen el número y la gravedad de las dehiscencias anastomóticas. Hasta la fecha, se han publicado dos ensayos clínicos cuyos resultados han sido esperanzadores. El primer ensayo, realizado en Soria, obtuvo una proporción de fugas anastomóticas más alta en el grupo al que no se aplicó Tissucol® que en el grupo al que sí se aplicó, proporción llamativamente más alta porcentualmente pero con una “P” no significativa por el bajo tamaño muestral del estudio que se realizó únicamente en 86 pacientes (314). El segundo ensayo es el de Silecchia G. et al (285), que realizaron un estudio multicéntrico italiano y francés, prospectivo y aleatorizado en el que incluyen 320 pacientes con BMI entre 40-59 kg/m², a los que se realizó un by-pass gástrico por laparoscopia. En 160 pacientes se aplicó Tissucol en la anastomosis gastroyeyunal, en la yeyunoyeyunal, y en la apertura del meso. En el grupo control no se aplicó. Como resultado, no hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de dehiscencia anastomótica, aunque esta fue mayor en el grupo control. Donde sí hubo diferencias significativas, fue en la necesidad de cirugía por complicaciones precoces: dehiscencia gastroyeyunal (1/3), hernia interna (0/2), sangrado por la anastomosis gastroyeyunal (0/2), que fueron más frecuentes en el grupo control. Este ensayo clínico, es el primero que ha demostrado razonablemente que la aplicación de Tissucol® disminuye la necesidad de reintervención en pacientes con dehiscencia. (285), (315).

En nuestro estudio, a 104 pacientes del inicio del mismo, hemos tenido 15 fugas en el grupo al que no se aplicó Tissucol®, frente a 7 fugas en el grupo al que sí se aplicó Tissucol® con un valor de la “P” de 0,046 con un tamaño muestral calculado al inicio para 200 pacientes. Estos datos concuerdan con los estudios experimentales y clínicos publicados hasta la fecha y constituyen los resultados del primer ensayo clínico que demuestra que la aplicación de Tissucol® en la línea de sutura, previenen la aparición de fugas y minimiza su gravedad en suturas gastrointestinales de alto riesgo entre las que se encuentran fundamentalmente las rectales.

De esta manera se abre de nuevo el debate sobre el mecanismo de acción de los adhesivos biológicos que, lejos de ser meros agentes mecánicos, deben probablemente de actuar como fármacos en la línea de sutura, favoreciendo la cicatrización. Puede ser por esto, que no encontramos más adherencias en los pacientes reintervenidos cuando se aplicó Tissucol®. Varias teorías intentan explicar este fenómeno. Así, se ha relacionado con la actuación del activador tisular del plasminógeno. En el proceso de formación de adherencias, una vez formada la masa fibrinosa, si esta no es degradada por el activador del plasminógeno procedente de las células mesoteliales y de los fibroblastos de alrededor, entonces los fibroblastos depositan material en la matriz extracelular de los tejidos dañados favoreciendo la creación de adherencias. De otra forma, si la actividad del activador tisular del plasminógeno es correcta, la masa fibrinosa se aclara, y los fibroblastos no pueden migrar más allá de la superficie tisular, y así el peritoneo se restablece sin adherirse a las superficies tisulares adyacentes (238). Otros estudios publican que el empleo de sellantes incrementa la actividad del activador tisular del plasminógeno, cuantificándolo por un incremento del ARN del activador tisular del plasminógeno (240). En este sentido y siguiendo esta hipótesis, deberemos dirigir en un futuro nuestras líneas de investigación hacia fármacos que actúen en el postoperatorio de nuestros enfermos aumentando la vascularización anastomótica mediante la vasodilatación local o la neoangiogénesis o bien hacia fármacos que, como en nuestro estudio, mejoren la cicatrización anastomótica por mediadores inflamatorios o de crecimiento celular. Añadiremos, además, que el Tissucol® ha sido un fármaco seguro, no presentándose ningún efecto adverso durante el ensayo. Sólo tuvimos un caso de precipitación de la solución al descongelarlo, probablemente debido al empleo de una temperatura superior a la recomendada para su descongelación.

Nuestro estudio presenta resultados esperanzadores y significativos en la prevención de fugas ya en la mitad del mismo. Si ésta tendencia en la diferencia porcentual y significativa de fugas anastomóticas se mantiene, nuestro estudio demostrará con gran potencia estadística y de diseño que los adhesivos biológicos a base de fibrina son capaces de prevenir la fuga anastomótica en anastomosis del tubo digestivo de alto riesgo llegándolas a reducir hasta en un 50%, siendo

recomendable de esta manera su utilización de manera rutinaria en este tipo de anastomosis.

7. CONCLUSIONES.

Una vez realizado nuestro estudio sobre la eficacia de Tissucol Duo® en la prevención de la dehiscencia en las anastomosis de alto riesgo digestivas, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. El porcentaje de fugas anastomóticas fue significativamente menor en los pacientes en los que se aplicó Tissucol ($p < 0,005$), con lo que podemos afirmar que en nuestro estudio fue un método útil para la prevención de fugas.
2. Fueron factores de riesgo de dehiscencia anastomótica en nuestra población:
 - edad > 65 años ($p < 0,05$).
 - antecedentes neurológicos ($p = 0,013$).
 - toma de sintrom ($p = 0,026$).
 - el tipo de cirugía, siendo el porcentaje de fugas mayor cuando la anastomosis era rectal (hasta un 63,6%) ($p = 0,010$).
 - colocación de drenaje ($p < 0,05$).
3. La necesidad de reintervención fue mayor en el grupo de no Tissucol, llegando a ser del 23,1% frente al 5,8% en el grupo Tissucol ($p = 0,012$).
4. La estancia media hospitalaria fue mayor en el grupo donde no se aplicó Tissucol (15,53 días frente a 10,04) ($p = 0,05$).

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Courtney M Townsend J, MD, R Daniel Beauchamp, MD, B Mark Evers, MD, Kenneth L Mattox, MD. Cicatrización de las heridas. Sabiston Tratado de Cirugía. Madrid: Elsevier; 2007. p. 184.
2. De Singer AJ, Clark RAF. Mechanisms of disease: Cutaneous wound healing. N Engl J Med. 1999;341:738.
3. Teller P, White TK. The physiology of wound healing: injury through maturation. Surg Clin North Am. 2009 Jun;89(3):599-610.
4. Efron DE CA, Park JE, et al. Cicatrización de heridas. 8th ed. Brunnicardi C AD, Billiar TR, editor. Nueva York: McGraw-Hill; 2005.
5. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surg Clin North Am. 1997 Jun;77(3):509-28.
6. Thorbeck. RV. El problema de las anastomosis del tracto digestivo. In: Scientific Communication Management S, editor. Materiales de sutura en cirugía. España.; 2004. p. 187-97.
7. Joseph P. Minei JGC. Abdominal Abscesses and Gastrointestinal Fistulas. Elsevier, editor.; 2006.
8. González JJ, Sanz L, Marqués L, Navarrete F, Martínez E. Complicaciones de la cirugía de exéresis del cáncer de esófago. Cir Esp. 2006;80(6):349-60.
9. Ruiz de Adana JC, Ortega P, Alonso MT, León C, Jiménez V, Marín J, et al. Morbimortalidad atribuible a la fístula esofagoyeyunal tras gastrectomía total por cáncer gástrico. Cir Esp. 2001;70:3-5.
10. Pickleman J, Watson W, Cunningham J, Fisher SG, Gamelli R. The failed gastrointestinal anastomosis: an inevitable catastrophe? J Am Coll Surg. 1999 May;188(5):473-82.
11. Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. Gut. 2002;49(4):2-10.
12. Luján JA, Frutos MD, Hernández Q, P. P. Complicaciones. In: Antonio Martín Duce IDdV, editor. Cirugía de la Obesidad Mórbida: Arán.; 2007. p. 222-3.
13. Torrejón AB. Cruce duodenal. In: Antonio Martín Duce IDdV, editor. Cirugía de la Obesidad Mórbida: Arán.; 2007. p. 272-3.

14. Anthone GJ, Lord RV, DeMeester TR, Crookes PF. The duodenal switch operation for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg.* 2003 Oct;238(4):618-27; discussion 27-8.
15. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg.* 1994 Aug;81(8):1224-6.
16. Gatt M, MacFie J, Mahon C, Mainprize K. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer (*Br J Surg* 2005; 92: 211-216). *Br J Surg.* 2005 Jul;92(7):896.
17. Alberts JC, Parvaiz A, Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorectal Dis.* 2003 Sep;5(5):478-82.
18. Makela JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2003 May;46(5):653-60.
19. Tytherleigh MG, Bokey L, Chapuis PH, Dent OF. Is a minor clinical anastomotic leak clinically significant after resection of colorectal cancer? *J Am Coll Surg.* 2007 Nov;205(5):648-53.
20. Irles JA, Torres C. Fístula enteral; manejo clínico. *Nutr Clin Med.* 2008;II(1):12-22.
21. de la Hunt MN, Chan AY, Karran SJ. Postoperative complications: how much do they cost? *Ann R Coll Surg Engl.* 1986 Jul;68(4):199-202.
22. Koperna T. Cost-effectiveness of defunctioning stomas in low anterior resections for rectal cancer: a call for benchmarking. *Arch Surg.* 2003 Dec;138(12):1334-8; discussion 9.
23. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2001 Mar;88(3):400-4.
24. Merkel S, Wang WY, Schmidt O, Dworak O, Wittekind C, Hohenberger W, et al. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis.* 2001 May;3(3):154-60.
25. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg.* 2003 Oct;90(10):1261-6.
26. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2005 Sep;92(9):1150-4.
27. Skinner DB. En bloc resection for neoplasms of the esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Jan;85(1):59-71.

28. Singh D, Maley RH, Santucci T, Macherey RS, Bartley S, Weyant RJ, et al. Experience and technique of stapled mechanical cervical esophagogastric anastomosis. *Ann Thorac Surg.* 2001 Feb;71(2):419-24.
29. Blanco-Engert R, Díaz Maag R, Delgado Gomís F, Rosenthal R, Weiner R. Complicaciones postoperatorias en cirugía laparoscópica del colon. *Cir Esp.* 2002;4(72):232-9.
30. Folkesson J, Nilsson J, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. The circular stapling device as a risk factor for anastomotic leakage. *Colorectal Dis.* 2004 Jul;6(4):275-9.
31. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg.* 1998 Mar;85(3):355-8.
32. Franko J, O'Connell BG, Mehall JR, Harper SG, Nejman JH, Zebbley DM, et al. The influence of prior abdominal operations on conversion and complication rates in laparoscopic colorectal surgery. *JSLs.* 2006 Apr-Jun;10(2):169-75.
33. Kirchhoff P, Clavien PA, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Saf Surg.* 4(1):5.
34. Foster ME, Brennan SS, Morgan A, Leaper DJ. Colonic ischaemia and anastomotic healing. *Eur Surg Res.* 1985;17(3):133-9.
35. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
36. Wadwa RP. Cardiovascular disease risk in youth with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006 Sep;7(3):197-204.
37. Zieske AW, McMahan CA, McGill HC, Jr., Homma S, Takei H, Malcom GT, et al. Smoking is associated with advanced coronary atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis.* 2005 May;180(1):87-92.
38. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993 Feb;16(2):434-44.
39. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, Tschmelitsch J. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Am J Surg.* 2008 Oct;196(4):592-8.
40. Testini M, Miniello S, Piccinni G, Di Venere B, Lissidini G, Esposito E, et al. [Correlation between chronic obstructive bronchial disease and colonic anastomosis dehiscence in the elderly]. *Ann Ital Chir.* 2003 May-Jun;74(3):247-50.

41. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Mar;23(3):265-70.
42. Kirchoff P, Dincler S, Buchmann P. A multivariate analysis of potential risk factors for intra- and postoperative complications in 1316 elective laparoscopic colorectal procedures. *Ann Surg.* 2008 Aug;248(2):259-65.
43. Pikarsky AJ, Saida Y, Yamaguchi T, Martinez S, Chen W, Weiss EG, et al. Is obesity a high-risk factor for laparoscopic colorectal surgery? *Surg Endosc.* 2002 May;16(5):855-8.
44. Irvin TT, Hunt TK. Effect of malnutrition on colonic healing. *Ann Surg.* 1974 Nov;180(5):765-72.
45. Alamo JM, Galindo A, Morales S, Daza G, Socas M, Suarez-Artacho G, et al. [Role of malnutrition in intestinal anastomosis collagenization: an analysis of procollagen (PINP) and carboxyterminal telopeptide (ICTP) by radioimmunoassay]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007 Feb;99(2):76-83.
46. Casamayor MC, Artigas C. Oclusión intestinal secundaria a vólvulo de colon transverso. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:914-5.
47. Aliev SA. [Surgical management in complicated sigmoid cancer]. *Khirurgiia (Mosk).* 1999(11):26-30.
48. Briskin BS, Smakov GM, Borodin AS, Marchenkov AD. [Occlusive ileus in colonic cancer]. *Khirurgiia (Mosk).* 1999(5):37-40.
49. Testini M, Margari A, Amoroso M, Lissidini G, Bonomo GM. [The dehiscence of colorectal anastomoses: the risk factors]. *Ann Ital Chir.* 2000 Jul-Aug;71(4):433-40.
50. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vernava AM, Wade TP, et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2000 Jan;43(1):83-91.
51. Ceriati F, Tebala GD, Ceriati E, Coco C, Tebala D, Verbo A, et al. Surgical treatment of left colon malignant emergencies. A new tool for operative risk evaluation. *Hepatogastroenterology.* 2002 Jul-Aug;49(46):961-6.
52. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, Mocan T, Acalovschi I, Ionescu D, et al. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008 Sep;17(3):299-303.
53. Veyrie N, Ata T, Muscari F, Couchard AC, Msika S, Hay JM, et al. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. *J Am Coll Surg.* 2007 Dec;205(6):785-93.

54. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr.* 2007 Dec;26(6):698-709.
55. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg.* Apr;145(4):371-6; discussion 6.
56. Bucher P, Gervaz P, Soravia C, Mermillod B, Erne M, Morel P. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery. *Br J Surg.* 2005 Apr;92(4):409-14.
57. Miettinen RP, Laitinen ST, Makela JT, Paakkonen ME. Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum.* 2000 May;43(5):669-75; discussion 75-7.
58. Santos JC, Jr., Batista J, Sirimarco MT, Guimaraes AS, Levy CE. Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 1994 Nov;81(11):1673-6.
59. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Rosin D, Hershko D, Shabtai M, et al. Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2003 Mar;237(3):363-7.
60. Bucher P, Mermillod B, Gervaz P, Morel P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a meta-analysis. *Arch Surg.* 2004 Dec;139(12):1359-64; discussion 65.
61. Platell C, Hall J. What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery? *Dis Colon Rectum.* 1998 Jul;41(7):875-82; discussion 82-3.
62. Li GX, Yan HT, Yu J, Lei ST, Xue Q, Cheng X. [Learning curve of laparoscopic resection for rectal cancer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2006 Apr;26(4):535-8.
63. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg.* 2006 Jul;76(7):579-85.
64. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, 3rd, Scheuenstuhl H, West J, Hopf HW, et al. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg.* 1991 Nov;214(5):605-13.
65. Mills CM, Hill SA, Marks R. Transdermal nicotine suppresses cutaneous inflammation. *Arch Dermatol.* 1997 Jul;133(7):823-5.
66. Thomsen T, Tonnesen H, Moller AM. Effect of preoperative smoking cessation interventions on postoperative complications and smoking cessation. *Br J Surg.* 2009 May;96(5):451-61.

67. Gainant A. [Prevention of anastomotic dehiscence in colorectal surgery]. *J Chir (Paris)*. 2000 Feb;137(1):45-50.
68. Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Apr;29(3):239-43.
69. Chambers WM, Mortensen NJ. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Oct;18(5):865-80.
70. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg*. 2002 Apr;26(4):499-502.
71. Heald RJ, Leicester RJ. The low stapled anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1981 Sep;24(6):437-44.
72. Pakkastie TE, Luukkonen PE, Jarvinen HJ. Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Eur J Surg*. 1994 May;160(5):293-7; discussion 9-300.
73. Sagar PM, Hartley MN, Macfie J, Mancey-Jones B, Sedman P, May J. Randomized trial of pelvic drainage after rectal resection. *Dis Colon Rectum*. 1995 Mar;38(3):254-8.
74. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Ann Surg*. 2004 Dec;240(6):1074-84; discussion 84-5.
75. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2006 May;8(4):259-65.
76. Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ, Heald RJ. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg*. 1991 Feb;78(2):196-8.
77. Meleagros L, Varty PP, Delrio P, Boulos PB. Influence of temporary faecal diversion on long-term survival after curative surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 1995 Jan;82(1):21-5.
78. Mealy K, Burke P, Hyland J. Anterior resection without a defunctioning colostomy: questions of safety. *Br J Surg*. 1992 Apr;79(4):305-7.
79. Dixon AR, Maxwell WA, Holmes JT. Carcinoma of the rectum: a 10-year experience. *Br J Surg*. 1991 Mar;78(3):308-11.
80. Grabham JA, Moran BJ, Lane RH. Defunctioning colostomy for low anterior resection: a selective approach. *Br J Surg*. 1995 Oct;82(10):1331-2.

81. Pakkastie TE, Ovaska JT, Pekkala ES, Luukkonen PE, Jarvinen HJ. A randomised study of colostomies in low colorectal anastomoses. *Eur J Surg*. 1997 Dec;163(12):929-33.
82. Graffner H, Fredlund P, Olsson SA, Oscarson J, Petersson BG. Protective colostomy in low anterior resection of the rectum using the EEA stapling instrument. A randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1983 Feb;26(2):87-90.
83. Wong NY, Eu KW. A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study. *Dis Colon Rectum*. 2005 Nov;48(11):2076-9.
84. Huh JW, Park YA, Sohn SK. A diverting stoma is not necessary when performing a handsewn coloanal anastomosis for lower rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2007 Jul;50(7):1040-6.
85. Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Sao Paulo Med J*. 2002 Sep 2;120(5):132-6.
86. MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 1998 Feb;41(2):180-9.
87. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie AE. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD004320.
88. Garlipp B, Ptok H, Schmidt U, Meyer F, Gastinger I, Lippert H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Nov;395(8):1031-8.
89. Milsom JW, Senagore A, Walshaw RK, Mostosky UV, Wang P, Johnson W, et al. Preoperative radiation therapy produces an early and persistent reduction in colorectal anastomotic blood flow. *J Surg Res*. 1992 Nov;53(5):464-9.
90. Aslam V, Bilal A, Khan A, Bilal M, Zainulabideen, Ahmed M. Gastroesophageal anastomosis: single-layer versus double-layer technique--an experience on 50 cases. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008 Jul-Sep;20(3):6-9.
91. Zieren HU, Muller JM, Pichlmaier H. Prospective randomized study of one- or two-layer anastomosis following oesophageal resection and cervical oesophagogastronomy. *Br J Surg*. 1993 May;80(5):608-11.
92. Tabatabai A, Hashemi M, Mohajeri G, Ahmadinejad M, Khan IA, Haghdani S. Incidence and risk factors predisposing anastomotic leak after transhiatal esophagectomy. *Ann Thorac Med*. 2009 Oct;4(4):197-200.

93. Blewett CJ, Miller JD, Young JE, Bennett WF, Urschel JD. Anastomotic leaks after esophagectomy for esophageal cancer: a comparison of thoracic and cervical anastomoses. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Apr;7(2):75-8.
94. Alanezi K, Urschel JD. Mortality secondary to esophageal anastomotic leak. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Apr;10(2):71-5.
95. Vigneswaran WT, Trastek VF, Pairolero PC, Deschamps C, Daly RC, Allen MS. Transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg*. 1993 Oct;56(4):838-44; discussion 44-6.
96. Pierie JP, de Graaf PW, Vroonhoven TJ, Renooij W, Obertop H. Impaired healing of extraperitoneal intestinal anastomoses. *Br J Surg*. 1999 May;86(5):680-4.
97. Urschel JD. Esophagogastric anastomotic leaks: the importance of gastric ischemia and therapeutic applications of gastric conditioning. *J Invest Surg*. 1998 Jul-Aug;11(4):245-50.
98. Lam TC, Fok M, Cheng SW, Wong J. Anastomotic complications after esophagectomy for cancer. A comparison of neck and chest anastomoses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992 Aug;104(2):395-400.
99. Beitler AL, Urschel JD. Comparison of stapled and hand-sewn esophagogastric anastomoses. *Am J Surg*. 1998 Apr;175(4):337-40.
100. Urschel JD, Blewett CJ, Bennett WF, Miller JD, Young JE. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Esophagus*. 2001;14(3-4):212-7.
101. Dewar L, Gelfand G, Finley RJ, Evans K, Inculet R, Nelems B. Factors affecting cervical anastomotic leak and stricture formation following esophagogastrectomy and gastric tube interposition. *Am J Surg*. 1992 May;163(5):484-9.
102. Cui Y, Urschel JD. Comparison of anastomotic suturing techniques in the rat esophagus. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1999 Aug;40(4):613-4.
103. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg*. 2001 Sep;234(3):360-7; discussion 8-9.
104. Patil PK, Patel SG, Mistry RC, Deshpande RK, Desai PB. Cancer of the esophagus: esophagogastric anastomotic leak--a retrospective study of predisposing factors. *J Surg Oncol*. 1992 Mar;49(3):163-7.
105. Peracchia A, Bardini R, Ruol A, Asolati M, Scibetta D. Esophagovisceral anastomotic leak. A prospective statistical study of predisposing factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988 Apr;95(4):685-91.

106. Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H. Gastric distention exacerbates ischemia in a rodent model of partial gastric devascularization. *Am J Med Sci*. 1997 Nov;314(5):284-6.
107. Urschel JD, Antkowiak JG, Delacure MD, Takita H. Ischemic conditioning (delay phenomenon) improves esophagogastric anastomotic wound healing in the rat. *J Surg Oncol*. 1997 Dec;66(4):254-6.
108. Law S, Wong KH, Kwok KF, Chu KM, Wong J. Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. *Ann Surg*. 2004 Nov;240(5):791-800.
109. Berger AC, Scott WJ, Freedman G, Konski A, Weiner L, Cheng JD, et al. Morbidity and mortality are not increased after induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Semin Oncol*. 2005 Dec;32(6 Suppl 9):S16-20.
110. Imdahl A, Schoffel U, Ruf G. Impact of neoadjuvant therapy of perioperative morbidity in patients with esophageal cancer. *Am J Surg*. 2004 Jan;187(1):64-8.
111. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2004 Jul;53(7):925-30.
112. Zhang QX, Magovern CJ, Mack CA, Budenbender KT, Ko W, Rosengart TK. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum-mediated angiogenesis. *J Surg Res*. 1997 Feb 1;67(2):147-54.
113. Thakur B, Zhang CS, Tan ZB. Omentoplasty versus no omentoplasty for esophagogastrectomy after surgery for cancer of cardia and esophagus. *Indian J Cancer*. 2004 Oct-Dec;41(4):167-9.
114. Ohwada S, Ogawa T, Kawate S, Koyama T, Yamada T, Yoshimura S, et al. Omentoplasty versus no omentoplasty for cervical esophagogastrectomy following radical esophagectomy. *Hepatogastroenterology*. 2002 Jan-Feb;49(43):181-4.
115. Ye QF, Niu Y, She XG, Ming YZ, Cheng K, Ma Y, et al. Pedicled greater omentum flap for preventing bile leak in liver transplantation patients with poor biliary tract conditions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007 Oct;6(5):470-3.
116. Chang D, Zhang Y, Dang C, Zhu K, Li K, Chen D, et al. Prevention of anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancers. *Hepatogastroenterology*. May-Jun;57(99-100):477-81.
117. Merad F, Hay JM, Fingerhut A, Flamant Y, Molkhou JM, Laborde Y. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colonic or rectal resection: a prospective randomized study in 712 patients. *French Associations for Surgical Research. Ann Surg*. 1998 Feb;227(2):179-86.

118. Matras H. [Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]. *Osterr Z Stomatol*. 1970 Sep;67(9):338-59.
119. Matras H, Dinges HP, Lassmann H, Mamoli B. [Suture-free interfascicular nerve transplantation in animal experiments]. *Wien Med Wochenschr*. 1972 Sep 9;122(37):517-23.
120. Matras H, Dinges HP, Mamoli B, Lassmann H. Non-sutured nerve transplantation (a report on animal experiments). *J Maxillofac Surg*. 1973 Mar;1(1):37-40.
121. Spangler HP. [Tissue adhesion and local haemostasis using fibrinogen, thrombin and clotting factor xiii. (experimental investigations--clinical experience) (author's transl)]. *Wien Klin Wochenschr Suppl*. 1976;49:3-18.
122. Deyerling W, Haverich A, Potel J, Hetzer R. A suspension of fibrin glue and antibiotic for local treatment of mycotic aneurysms in endocarditis--an experimental study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1984 Dec;32(6):369-72.
123. Goldman CD, Blocker SH, Ternberg JL, Crouch EC. Management of experimental pneumothorax in weanling rabbits with the use of fibrin glue sclerosant. *Arch Surg*. 1986 May;121(5):565-8.
124. Nishihira S, McCaffrey TV. The use of fibrin glue for the repair of experimental CSF rhinorrhea. *Laryngoscope*. 1988 Jun;98(6 Pt 1):625-7.
125. Oberg S, Rosenquist JB. Bone healing after implantation of hydroxyapatite granules and blocks (Interpore 200) combined with autolyzed antigen-extracted allogeneic bone and fibrin glue. Experimental studies on adult rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1994 Apr;23(2):110-4.
126. Lima M, Domini M, Libri M, Garzi A. Laparoscopic Nissen fundoplication with fibrin glue: experimental study on pigs. *Eur J Pediatr Surg*. 1997 Feb;7(1):4-7.
127. Ussia G, Cuccomarino S, Ravo B, Galletti G. Combined laparoendoscopic colon resection and anastomosis using the "no touch technique" and fibrin glue. An experimental study. *Surg Endosc*. 1998 Aug;12(8):1046-50.
128. van Susante JL, Buma P, Schuman L, Homminga GN, van den Berg WB, Veth RP. Resurfacing potential of heterologous chondrocytes suspended in fibrin glue in large full-thickness defects of femoral articular cartilage: an experimental study in the goat. *Biomaterials*. 1999 Jul;20(13):1167-75.
129. Isogai N, Landis WJ, Mori R, Gotoh Y, Gerstenfeld LC, Upton J, et al. Experimental use of fibrin glue to induce site-directed osteogenesis from cultured periosteal cells. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Mar;105(3):953-63.
130. Cellier C, Landi B, Faye A, Wind P, Frileux P, Cugnenc PH, et al. Upper gastrointestinal tract fistulae: endoscopic obliteration with fibrin sealant. *Gastrointest Endosc*. 1996 Dec;44(6):731-3.

131. Pross M, Manger T, Reinheckel T, Mirow L, Kunz D, Lippert H. Endoscopic treatment of clinically symptomatic leaks of thoracic esophageal anastomoses. *Gastrointest Endosc.* 2000 Jan;51(1):73-6.
132. Glover W, Chavis TV, Daniel TM, Kron IL, Spotnitz WD. Fibrin glue application through the flexible fiberoptic bronchoscope: closure of bronchopleural fistulas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987 Mar;93(3):470-2.
133. Van Schil PE, Van Meerbeeck JP. Early bronchopleural fistula after lung resection. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1996 Oct;51(5):421-3.
134. Francel TJ, Lee GW, Mackinnon SE, Patterson GA. Treatment of long-standing thoracostoma and bronchopleural fistula without pulmonary resection in high risk patients. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Apr;99(4):1046-53.
135. Fortunato G, Marini E, Valdinucci F, Bonucci E. Long-term results of hydroxyapatite-fibrin glue implantation in plastic and reconstructive craniofacial surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 1997 Jun;25(3):124-35.
136. Baker JW, Spotnitz WD, Nolan SP. A technique for spray application of fibrin glue during cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1987 May;43(5):564-5.
137. Rousou J, Levitsky S, Gonzalez-Lavin L, Cosgrove D, Magilligan D, Weldon C, et al. Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing re sternotomy or reoperation after cardiac operations. A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989 Feb;97(2):194-203.
138. Spierer A, Barequet I, Rosner M, Solomon AS, Martinowitz U. Reattachment of extraocular muscles using fibrin glue in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Feb;38(2):543-6.
139. Grewing R, Mester U. Fibrin sealant in the management of complicated hypotony after trabeculectomy. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1997 Feb;28(2):124-7.
140. Myinbayev OA, Rubliova KI. Use of chemiluminescent method for evaluation of postoperative adhesion formation after reproductive pelvic surgery: an experimental study. *Am J Reprod Immunol.* 1996 Oct;36(4):238-41.
141. Takeuchi H, Awaji M, Hashimoto M, Nakano Y, Mitsuhashi N, Kuwabara Y. Reduction of adhesions with fibrin glue after laparoscopic excision of large ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996 Aug;3(4):575-9.
142. Rodriguez Fuchs CA, Bruno M. Plugging liver biopsy sites with coagulation factors. *Lancet.* 1987 Nov 7;2(8567):1087.
143. Chisholm RA, Jones SN, Lees WR. Fibrin sealant as a plug for the post liver biopsy needle track. *Clin Radiol.* 1989 Nov;40(6):627-8.
144. Wacławiczek HW, Pimpl W. [Lymph fistulae following lymph node dissections--prevention and treatment using fibrin gluing]. *Chirurg.* 1986 May;57(5):330-1.

145. Lemmer JH, Zwischenberger JB, Bove EL, Dick M. Lymph leak from a femoral cutdown site in a neonate: repair with fibrin glue. *J Pediatr Surg.* 1987 Sep;22(9):827-8.
146. Tashiro S, Murata E, Hiraoka T, Nakakuma K, Watanabe E, Miyauchi Y. New technique for pancreaticojejunostomy using a biological adhesive. *Br J Surg.* 1987 May;74(5):392-4.
147. McCarthy PM, Trastek VF, Schaff HV, Weiland LH, Bernatz PE, Payne WS, et al. Esophagogastric anastomoses: the value of fibrin glue in preventing leakage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987 Feb;93(2):234-9.
148. Valleix D, Descottes B, Dixneuf B, Philippi D, Aubard Y. [Value of Tissucol in cervical anastomosis of esophagoplasty]. *J Chir (Paris).* 1989 Aug-Sep;126(8-9):471-2.
149. Hwang TL, Chen MF. Randomized trial of fibrin tissue glue for low output enterocutaneous fistula. *Br J Surg.* 1996 Jan;83(1):112.
150. Ohwada S, Ogawa T, Tanahashi Y, Nakamura S, Takeyoshi I, Ohya T, et al. Fibrin glue sandwich prevents pancreatic fistula following distal pancreatectomy. *World J Surg.* 1998 May;22(5):494-8.
151. Rabago LR, Herrera N, Castro JL, Marcos J, Gea F, Mora P, et al. [Conservative management of severe esophageal complication with fibrin glue (tissucol)]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2000 Jul;92(7):470-1.
152. Waclawiczek HW, Boeckl O. The pancreatic duct occlusion with fibrin sealant following pancreatic head resection for the protection of the pancreatico-digestive anastomosis. *Br J Surg.* 1988;75:1246.
153. Houvenaeghel G, Orsoni P, Delpero JR, Monges G, Picaud R, Guerinel G. [Obstruction of pancreatic ducts with a fibrin glue. Study after segmentary autotransplantation in dogs]. *J Chir (Paris).* 1991 Feb;128(2):94-8.
154. Kram HB, Reuben BI, Fleming AW, Shoemaker WC. Use of fibrin glue in hepatic trauma. *J Trauma.* 1988 Aug;28(8):1195-201.
155. Paulson EK, Stephenson GR, Neal MC, Rossin V, Lawson JH. Use of fibrin sealant as a hemostatic agent after liver biopsy in swine. *J Vasc Interv Radiol.* 2000 Jul-Aug;11(7):905-11.
156. Chapman WC, Clavien PA, Fung J, Khanna A, Bonham A. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2000 Oct;135(10):1200-4; discussion 5.
157. La Torre F, Pascarella G, Nicolai AP, Pontone P, Montori A. [Use of human fibrin glue (Tissucol) in the treatment of recurrent fistulas]. *G Chir.* 1995 May;16(5):257-8.

158. Menovsky T, de Vries J, Bloss HG. Treatment of postoperative subgaleal cerebrospinal fluid fistulas by using fibrin sealant. Technical note. *J Neurosurg.* 1999 Jun;90(6):1143-5.
159. Abbas MA. Endoscopic management of acute colorectal anastomotic complications with temporary stent. *JSLs.* 2009 Jul-Sep;13(3):420-4.
160. Forshaw MJ, Sankararajah D, Stewart M, Parker MC. Self-expanding metallic stents in the treatment of benign colorectal disease: indications and outcomes. *Colorectal Dis.* 2006 Feb;8(2):102-11.
161. Laasch HU, Wilbraham L, Marriott A, Martin DF. Treatment of colovaginal fistula with coaxial placement of covered and uncovered stents. *Endoscopy.* 2003 Dec;35(12):1081.
162. Blackmon SH, Santora R, Schwarz P, Barroso A, Dunkin BJ. Utility of removable esophageal covered self-expanding metal stents for leak and fistula management. *Ann Thorac Surg.* Mar;89(3):931-6; discussion 6-7.
163. Babor R, Talbot M, Tyndal A. Treatment of upper gastrointestinal leaks with a removable, covered, self-expanding metallic stent. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009 Feb;19(1):e1-4.
164. Tsereteli Z, Sporn E, Geiger TM, Cleveland D, Frazier S, Rawlings A, et al. Placement of a covered polyester stent prevents complications from a colorectal anastomotic leak and supports healing: randomized controlled trial in a large animal model. *Surgery.* 2008 Nov;144(5):786-92.
165. Ho YH, Ashour MA. Techniques for colorectal anastomosis. *World J Gastroenterol.* Apr 7;16(13):1610-21.
166. Morks AN, Havenga K, Ten Cate Hoedemaker HO, Ploeg RJ. The C-seal: a biofragmentable drain protecting the stapled colorectal anastomosis from leakage. *J Vis Exp.* (45).
167. Katsuno A, Aimoto T, Uchida E, Tabata Y, Miyamoto M, Tajiri T. The Controlled Release of Basic Fibroblast Growth Factor Promotes a Rapid Healing of Pancreaticojejunal Anastomosis with Potent Angiogenesis and Accelerates Apoptosis in Granulation Tissue. *Journal of Surgical Research.* In Press, Corrected Proof.
168. Aimoto T, Uchida E, Matsushita A, Tabata Y, Takano T, Miyamoto M, et al. Controlled release of basic fibroblast growth factor promotes healing of the pancreaticojejunal anastomosis: a novel approach toward zero pancreatic fistula. *Surgery.* 2007 Nov;142(5):734-40.
169. Enestvedt CK, Hosack L, Winn SR, Diggs BS, Uchida B, O'Rourke RW, et al. VEGF gene therapy augments localized angiogenesis and promotes anastomotic wound healing: a pilot study in a clinically relevant animal model. *J Gastrointest Surg.* 2008 Oct;12(10):1762-70; discussion 71-2.

170. Madbouly KM, Hussein A, Omar W, Farid M. Regenerated oxidized cellulose reinforcement of low rectal anastomosis: do we still need diversion? *Dis Colon Rectum*. Jun;53(6):889-95.
171. Syk I, Agren MS, Adawi D, Jeppsson B. Inhibition of matrix metalloproteinases enhances breaking strength of colonic anastomoses in an experimental model. *Br J Surg*. 2001 Feb;88(2):228-34.
172. Siemonsma MA, de Hingh IH, de Man BM, Lomme RM, Verhofstad AA, Hendriks T. Doxycycline improves wound strength after intestinal anastomosis in the rat. *Surgery*. 2003 Mar;133(3):268-76.
173. Hebda PA, Whaley D, Kim HG, Wells A. Absence of inhibition of cutaneous wound healing in mice by oral doxycycline. *Wound Repair Regen*. 2003 Sep-Oct;11(5):373-9.
174. Pasternak B, Rehn M, Andersen L, Agren MS, Heegaard AM, Tengvall P, et al. Doxycycline-coated sutures improve mechanical strength of intestinal anastomoses. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Mar;23(3):271-6.
175. Reece TB, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *Am J Surg*. 2001 Aug;182(2 Suppl):40S-4S.
176. Singer AJ, Thode HC, Jr. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. *Am J Surg*. 2004 Feb;187(2):238-48.
177. Sachdeva AK, Loiacono LA, Amiel GE, Blair PG, Friedman M, Roslyn JJ. Variability in the clinical skills of residents entering training programs in surgery. *Surgery*. 1995 Aug;118(2):300-8; discussion 8-9.
178. Garrido LJC. Valoración histopatológica de la aplicación de sustancias sellantes en lesiones traqueales. Estudio experimental ". Valladolid.: Universidad de Valladolid.; 2009.
179. Heiss WH. The use of synthetic polymeric materials as suture substitutes and their place in pediatric surgery. *Prog Pediatr Surg*. 1970;1:99-150.
180. Holcomb JB, Pusateri AE, Hess JR. Implications of new fibrin sealant technology for trauma surgery. *Surg Clin North Am*. 1999;77:943-52.
181. Colwell AS, Phan TT, Kong W, Longaker MT, Lorenz PH. Hypertrophic scar fibroblasts have increased connective tissue growth factor expression after transforming growth factor-beta stimulation. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Oct;116(5):1387-90; discussion 91-2.
182. Nomori H, Horio H, Morinaga S, Suemasu K. Gelatin-resorcinol-formaldehyde-glutaraldehyde glue for sealing pulmonary air leaks during thoracoscopic operation. *Ann Thorac Surg*. 1999 Jan;67(1):212-6.
183. Coover HW, Joyner FB, Sheareer NH, Wicner TH. Chemistry and performance of cyanocrylate adhesive. *J Soc Plast Eng*. 1959;15:413-7.

184. Surindar N, Bhaskar JR, Jacoway P. Tissue response to chemical adhesives (cyanoacrylates). *OS, OM y OP*. 1966;22(3).
185. Maw J, Quinn J. Cyanoacrylate tissue adhesives. *Am J Cosmetic Surg*. 1997;14(4):413-6.
186. Trott AT. Cyanoacrylate tissue adhesives. An advance in wound care. *JAMA*. 1997 May 21;277(19):1559-60.
187. Papatheofanis FJ. Prothrombotic cytotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive. *J Surg Res*. 1989 Oct;47(4):309-12.
188. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 May;116(5):546-50.
189. Ciapetti G, Stea S, Cenni E, Sudanese A, Marraro D, Toni A, et al. Cytotoxicity testing of cyanoacrylates using direct contact assay on cell cultures. *Biomaterials*. 1994 Jan;15(1):63-7.
190. Toriumi DM, O'Grady K, Desai D, Bagal A. Use of octyl-2-cyanoacrylate for skin closure in facial plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Nov;102(6):2209-19.
191. Zempsky WT, Grem C, Nichols J. Prospective comparison of short-term outcomes of simple facial lacerations closed with steri-strips or dermabond. *Acad Emerg Med*. 2001;8:438-9.
192. Bruns TB, Worthington JM. Using tissue adhesive for wound repair: a practical guide to dermabond. *Am Fam Physician*. 2000 Mar 1;61(5):1383-8.
193. Henderson AM, Stephenson M. 3-Methoxybutylcyanoacrylate: evaluation of biocompatibility and bioresorption. *Biomaterials*. 1992;13(15):1077-84.
194. Renkens KL, Jr., Payner TD, Leipzig TJ, Feuer H, Morone MA, Koers JM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent for spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Aug 1;26(15):1645-50.
195. Oz MC, Cosgrove DM, 3rd, Badduke BR, Hill JD, Flannery MR, Palumbo R, et al. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. The Fusion Matrix Study Group. *Ann Thorac Surg*. 2000 May;69(5):1376-82.
196. William DS, M.D. Commercial fibrin sealants in surgical care. *The American Journal of Surgery*. 2001;182(2001):8S-14S.
197. Glenn Isaacson M, and Jay H. Herman, MD. Autologous plasma fibrin glue: rapid preparation and selective use. *American Journal of Otolaryngology*. 17(2):92-4.
198. Pescatore P VC, Harle M, Manefold BC. Fibrin sealing in peptic ulcer bleeding: the fate of the clot. *Endoscopy*. 1998;30:519-23.

199. Saltz R SD, Feldman D, et al. Experimental and clinical applications of fibrin glue. *Plast Reconstr Surg*. 1991;88:1005-15.
200. Kjaergard HK W-FU. Important factors influencing the strength of autologous fibrin glue: the fibrin concentration and reaction time. Comparison of strength with commercial fibrin glue. *Eur Surg Res*. 1994;26:273-6.
201. Martinowitz U SR. Fibrin sealant. *Curr Opin Hematol*. 1996;3:395-402.
202. Pipan CM GW, Matthew TL, et al. Effects of antifibrinolytic agents on life span of fibrin sealant. *J Surg Res*. 1992;53:402-7.
203. Alving BM WM, Finlayson JS, et al. Fibrin sealant: summary of a conference on characteristics and clinical uses. . *Transfusion*. 1995;35:783-90.
204. Tirbod Fattahi D, MD, Maneesh Mohan, DMD, and gregory T. Caldwell, DMD, MD. Clinical applications of Fibrin Sealants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004(62):218-24.
205. Czinn EA CJ. Blood conservation in the Surgical Patient. Coagulation and hemostasis. 1996:49.
206. Knox P CS, Rimmer CS. Role of fibronectin in the migration of fibroblasts into plasma clot. *J Cell Biol*. 1986(102):2318.
207. Dresdale A RE, Jeevanandeam V, et al. Preparation of fibrin glue from single-donor fresh-frozen plasma. *Surgery*. 1985(97):750.
208. Cohn SM FA, Nicholas JM, et al. Recipe for poor man's fibrin glue. *J Trauma*. 1998(44):907.
209. Durham LH WD, Yung MW et al. A method for preparation of fibrin glue. *J Laryngol Otol*. 1992(127):907.
210. Tayapongsak P OBD, Monteiro CB, et al. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg*. 1994(52):161.
211. Schreiber GB BM, Kleinman S, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med*. 1996(334):1685.
212. Lackritz EM SG, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med*. 1995(333):1721.
213. Matras H. Fibrin seal: the state of the art. *J Oral Maxillofac Surg*. 1985 Aug;43(8):605-11.
214. Flaherty MJ HR, Wener MH. Iatrogenic immunization with bovine thrombin: A mechanism for prolonged thrombin times after surgery. *Ann Intern Med*. 1989(111):631.

215. Mauler R MW, Hilfenhaus J. Inactivation of HTLV/LAV, hepatitis B and non-A/non-B viruses by pasteurization in human plasma protein preparations. *Develop Biol Stand.* 1987;67:337-51.
216. Gible JW NP. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion.* 1990;30:741-7.
217. Horowitz B BM. Estimating the pathogen safety of manufactured human plasma products: application to fibrin sealants and to thrombin. *Transfusion.* 2008;48(8):1739-53.
218. Hino M IO, Honda KI, et al. Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery. *Br J Haematol.* 2000(108):194.
219. Kawamura M SM, Watanabe M, Horinouchi H, Kobayashi K. Frequency of transmission of human parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(4):1098-100.
220. Clinical safety of fibrin sealants. (1999).
221. Taylor LM Jr M-VG, Koslow A, et al. Prospective randomized multicenter trial of fibrin sealant versus thrombin-soaked gelatin sponge for suture- or needle-hole bleeding from polytetrafluoroethylene femoral artery grafts. *J Vasc Surg.* 2003;38:766-71.
222. Alving BM WM, Finlayson JS, et al. Fibrin sealant: summary of a conference on characteristics and clinical uses. *Transfusion.* 1995;35:783-90.
223. Martinowitz U SW. Fibrin tissue adhesives. *Thromb Haemost.* 1997;78:661-6.
224. Grossman JA CP, Burneikis V. Minimizing complications in the use of fibrin sealant in aesthetic facial procedures. *Anesth Surg J.* 2001(21):32.
225. Zimmermann R JR, Jakubietz M, et al. Different preoperation method to obtain platelet components as a source of growth for local application. *Transfusion.* 2001;41:1217-24.
226. Lindenberg S LJ. Prevention of peritoneal adhesion formation by fibrin sealant. An experimental study in rats. *Ann Chir Gynaecol.* 1984;73:11-3.
227. de Virgilio C EM, Hidalgo A, Schaber B, French S, Amin S, et al. Fibrin glue reduces the severity of intra-abdominal adhesions in a rat model. *Am J Surg.* 1999;178:577-80.
228. Meek K dVC, Murrell Z, Karamatsu M, Stabile B, Amin S, et al. Inhibition of intra-abdominal adhesions: a comparison of hemaseal APR and cryoprecipitate fibrin glue. *J Invest Surg.* 2001;14:227-33.
229. Frykman E JS, Widenfalk B. Fibrin sealant in prevention of flexor tendon adhesions: an experimental study in the rabbit. *J Hand Surg* 1993;18:68-75.

230. Jones ME BS, Southgate A, Sibbons P, Grobbelaar AO, Green CJ. The role of human-derived fibrin sealant in the reduction of postoperative flexor tendon adhesion formation in rabbits. *J Hand Surg.* 2002;27:278-82.
231. De Iaco P CA, Mazzoleni G, Pasquinelli G, Bassein L, Marabini A. Fibrin sealant in laparoscopic adhesion prevention in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril.* 1994;62:400-4.
232. Takeuchi H TY, Mitsuhashi N, Kuwabara Y. Effects of fibrin glue on postsurgical adhesions after uterine or ovarian surgery in rabbits. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997;23:479-84.
233. Boris WJ GJ, McGrath LB. Effectiveness of fibrin glue in the reduction of postoperative intrapericardial adhesions. *J Invest Surg.* 1996;9:327-33.
234. Harris ES MR, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery.* 1995;117:663-9.
235. Donnez J NM. Laparoscopic management of large ovarian endometrial cyst: use of fibrin sealant. *J Gynecol Surg.* 1991;7:163-6.
236. Takeuchi H AM, Hashimoto M, Nakano Y, Mitsuhashi N, Kuwabara Y. Reduction of adhesions with fibrin glue after laparoscopic excision of large ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996;3:575-9.
237. Wiseman DM GL, Damond MP. Effect of thrombin-induced hemostasis on the efficacy of an absorbable adhesion barrier. *J Reprod Med.* 1992;37:766-70.
238. Sah RL LL, Schimdt TA, Mankarious S. Effects of fibrin glue components on chondrocyte growth and matrix formation. *Annal Meeting of the Orthopedic Research Society, New Orleans, LA.* 2003;February.
239. Dawes KE GA, Laurent GJ. Thrombin stimulates fibroblast chemotaxis and replication. *Eur J Cell Biol.* 1993;61:126-30.
240. Michael P Diamond M, Michael Kruger, MS, and Ghassan M Saed, PhD. Effect of Tisseel on expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1657-64.
241. MD. MV. Fibrin glues of human origin. *Best Practice and Research Clinical Haematology.* 2005;19(1):191-203.
242. Peterson B BA, Carpenter S, et al. Tissue adhesives and fibrin glues. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:327-33.
243. Carless PA AD, Henry DA. Systematic review of the use of fibrin sealant to minimize perioperative allogeneic blood transfusion. *Br J Surg.* 2002;89:695-793.
244. Frederik Berrevoet BdH. Use of topical hemostatic agents during liver resection. *Dig Surg.* 2007;24:288-93.

245. Cavallini M TA, Stipa F. Occlusion of the duct with a fibrin glue and preservation of the pylorus after resection of the duodenum and head of the pancreas for periampullary carcinoma. *Minerva Chir.* 1991;46:733-9.
246. Kram HB CS, Ocampo HP, Yamaguchi MA, Shoemaker WC. Fibrin glue sealing of pancreatic injuries, resections and anastomoses. . *Am J Surg.* 1991;161:479-81.
247. V V. The use of tissue sealant to prevent fistula formation after laparoscopic distal pancreatectomy.
. Surg Endosc. 2007;21:1222.
248. Cothren CC MRJ, Johnson S, Stiegmann GV. Management of low-output pancreatic fistulas with fibrin glue. *Am J Surg.* 2004;188:89-91.
249. Balcom JH 4th KT, Warshaw AL, Graeme-Cook F, Fernandez-del Castillo C. Prevention of pancreatic fistula with a new synthetic, absorbable sealant: evaluation in a dog model. *J Am Coll Surg.* 2002;195:490-6.
250. CJ H. Hemostasis of solid viscus trauma by intraparenchymal injection of fibrin glue. *Arch Surg.* 1989;124:291-3.
251. Houvenaeghel G OP, Delpero JR, Monges G, Picaud R, Guerin G. Obstruction of pancreatic ducts with a fibrin glue. Study after segmentary autotransplantation in dogs. *J Chir.* 1991;128:94-8.
252. Suzuki Y KY, Morita A, et al. Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy. *Arch Surg.* 1995(130):952-5.
253. D'Andrea AA CV, Sperti C, Pedrazzoli S. Human fibrin sealant in pancreatic surgery: it is useful in preventing fistulas? A prospective randomized study. *Ital J Gastroenterol.* 1994.
254. Lillemoe KD CJ, Kim MP, Campbell KA, Sauter PK, Coleman JA, Yeo CJ. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:772-4.
255. Gebhardt C SM, Schwille PO, Zirngibl H, Engelhardt W. Experimental studies on pancreatic duct occlusion with prolamine. *Horm Metab Res Suppl.* 1983;9-11.
256. Marczell AP SM. Partial pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure) for pancreatic malignancy: occlusion of a nonanastomosed pancreatic stump with fibrin sealant. . *HPB Surg.* 1992;5:251-9.
257. Lorenz D WH, Wacławiczek H. Pancreatic duct occlusion in resection treatment of chronic pancreatitis and cancer of the head of the pancreas. A 3-year follow-up study. *Chirurg.* 1992;59:90-5.

258. Suc B MS, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay JM, Holmieres F, Sastre B, Fagniez PL, And the French Associations for Surgical Research. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial. *Annals of Surgery*. 2003 January;1(237):57-65.
259. Tran K vEc, Di Carlo V, Hop WC, Zerbi A, Balzano G, Jeekel H. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2002;236:422-8.
260. Deha Erdogan ORB, Dirk J Gouma, Thomas M van Gulik. . Prevention of biliary leakage after partial liver resection using topical hemostatic agents. *Dig Surg*. 2007;24:294-9.
261. Kram HB GM, Klein SR, Shoemaker WC. Common bile duct anastomosis using a balloon catheter in liver surgery. *Arch Surg*. 1985;120:1250-6.
262. Jones DB BJ, Meininger TA, Soper NJ. Sutured or fibrin-glue laparoscopic choledochojejunostomy. *Surg Endosc*. 1995;9:354-6.
263. Noun R ED, Ballardur P, et al. Fibrin glue effectiveness and tolerance after elective liver resection: a randomised trial. *Hepatogastroenterology*. 1996(43):221-4.
264. Kohno H NN, Chang YC, Taniura H, Yamanoi A, Nakamura T. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial. *World J Surg*. 1992;16:966-9.
265. Ijichi M Tt, Toyoda H, Sano K, Kubota K, Makuuchi M. Randomized trial of the usefulness of a bile leakage test during hepatic resection. *Arch Surg*. 2000;135:1395-400.
266. Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP. Anastomotic leak prophylaxis using a vapor-heated fibrin sealant: report on 738 gastric bypass patients. *Obes Surg*. 2004 Jan;14(1):35-42.
267. Liu CD, Glantz GJ, Livingston EH. Fibrin glue as a sealant for high-risk anastomosis in surgery for morbid obesity. *Obes Surg*. 2003 Feb;13(1):45-8.
268. Nguyen NT NC, Stevens CM et al. The efficacy of fibrin sealant in prevention of anastomotic leak after laparoscopic gastric bypass. *J Surg Res*. 2004;122:218-24.
269. Lee MG, Provost DA, Jones DB. Use of fibrin sealant in laparoscopic gastric bypass for the morbidly obese. *Obes Surg*. 2004 Nov-Dec;14(10):1321-6.
270. Jones DB, Brewer JD, Meininger TA, Soper NJ. Sutured or fibrin-glued laparoscopic choledochojejunostomy. *Surg Endosc*. 1995 Sep;9(9):1020-7.
271. Papavramidis ST, Eleftheriadis EE, Apostolidis DN, Kotzampassi KE. Endoscopic fibrin sealing of high-output non-healing gastrocutaneous fistulas after vertical gastropasty in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2001 Dec;11(6):766-9.

272. Higa KD HT, Boone KB et al. Internal hernias after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: incidence, treatment and prevention. . *Obes Surg.* 2003;13:350-4.
273. Papavramidis ST EE, Apostilidis DN, Kotzampassi KE. Endoscopic fibrin sealing of high-output nonhealing gastrocutaneous fistulae after vertical gastropasty in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2001;11:766-9.
274. Ederle A sC, Bulighin G, Benini L, Orlandi PG, Talamini G, Vantini I. Does the combination of a human fibrin sealant with ranitidine accelerate the healing of duodenal ulcer? *Ital J Gastroenterol.* 1991;23(6):354-6.
275. Böhm G MA, Klink C, Klinge U, Jansen M, Schumpelick V, Truong S. Treatment algorithm for postoperative upper gastrointestinal fistulas and leaks using combined vicryl plug and fibrin glue. *Endoscopy.* 2010;42(7):599-602.
276. Berg PL BW, Born P. Endoscopic injection of fibrin glue versus polidocanol in peptic ulcer hemorrhage: a pilot study. *Endoscopy.* 1994;26(6):528-30.
277. Waag KL JI, Manegold BC. Endoscopic closure of tracheoesophageal fistula. *Z Kinderchir.* 1979;27:93-5.
278. Groitl H SJ. Initial experience with the endoscopic application of fibrin tissue adhesive in the upper gastrointestinal tract. *Surg Endosc.* 1987;1:93-7.
279. Nakagawa K MS, Sasaki Y, Furusawa A, Ujiie K. Endoscopic examination for fistula. *Endoscopy.* 1990;22:208-10.
280. Jorge Avalos-González EP-d, Caridad Aurea Leal-Cortés, Abel Orozco-Mosqueda, María del Carmen Estrada-Aguilar, Gabriela Abigail Velázquez-Ramírez, Gabriela Ambriz-González, Clotilde Fuentes-Orozco, Aldo Emmerson Guzmán-Gurrola. Reduction of the closure time of postoperative enterocutaneous fistulas with fibrin sealant. *World J Gastroenterol.* 2010;16(22):2793-800.
281. Eleftheriadis E TE, Kotzampassi K, Aletras H. Early endoscopic fibrin sealing of high-output postoperative enterocutaneous fistulae. *Acta Chir Scand.* 1990;156:625-8.
282. Eleftheriadis E KK. Therapeutic fistuloscopy: an alternative approach in the management of postoperative fistulas. *Dig Surg.* 2002;19:230-5.
283. Kurokawa T OS, Kadoya M, Miyamoto D, Kurashima Y, Kitagami H, et al. Selective occlusion with fibrin glue under fistuloscopy: seven cases of postoperative management for intractable complex fistulae. *Endoscopy.* 2002;34:220-2.
284. Ramón Rábago L MI, Delgado M, Guerra I, Quintanilla E, Castro JL, Llorente R, Martínez Veiga JL, Gea F. Endoscopic treatment of gastrointestinal fistulas with biological fibrin glue. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:390-6.
285. Silecchia G BC, Mouiel J, Rossi M, Anselmino M, Morino M, Toppino M, Gaspari A, Gentileschi P, Tacchino R, Basso N. The use of fibrin sealant to prevent major complications following laparoscopic gastric bypass: results of a multicenter, randomized trial. *Surg Endosc.* 2008;22(11):2492-7.

286. Lindsey I S-HM, Cunningham C, Mortensen NJ, George BD. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:1608-15.
287. Ellis CN CS. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1736-40.
288. Zmora O MN, Rotholtz N, et al. Fibrin glue sealing in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:584-9.
289. Singer M CJ, Nelson R, Orsay C, Bastawron A, Pearl R, Sone J, Abcarian H. Treatment of fistulas-in-ano with fibrin sealant in combination with intra-adhesive antibiotics and/or surgical closure of the internal fistula opening. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:799-808.
290. van der Ham AC KW, Weijma IM, Jeekel H. Transient protection of incomplete colonic anastomoses with fibrin sealant: an experimental study in the rat. *J Surg Res*. 1993;55(3):256-60.
291. Van der Ham AC KW, Weijma IM, Jeekel H. Healing of ischemic colonic anastomosis: fibrin sealant does not improve wound healing. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(9):884-91.
292. Jansson OK ZT, Walther BS. Healing of colonic anastomoses: comparative experimental study of glued, manually sutured, and stapled anastomoses. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(7):557-62.
293. Laurent C, Nobili S, Rullier A, Vendrely V, Saric J, Rullier E. Efforts to improve local control in rectal cancer compromise survival by the potential morbidity of optimal mesorectal excision. *J Am Coll Surg*. 2006 Nov;203(5):684-91.
294. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjodahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis*. 2004 Nov;6(6):462-9.
295. Miettinen RP LS, Makela JT, Paakkonen ME. Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(5):669-75.
296. MV Launay-Savary KS. Evidence-based analysis of prophylactic abdominal drainage. *Annales de Chirurgie*. 2006;131:302-5.
297. Goel AK sS, Chattopadhyay TK. Role of gastrograffin study in the assessment of anastomotic leaks from cervical oesophagogastric anastomosis. *Aust NZ J Surg*. 1995(65):8-10.
298. Fahn HJ WL, Huang MS, Huang BS, Hsu WH, Huang MH. Leakage of intrathoracic oesophagovisceral anastomoses in adenocarcinoma of the gastric cardia: changes in serial APACHE II scores and their prognostic significance. *Eur J Surg*. 1997(163):345-50.

299. Di Carlo I TA. Sealing all of the resection liver surface to maximize the adhesive strength of the carrier-bound fibrin sealant. *Arch Surg.* 2011 Feb;146(2):239.
300. Nunobe S HN, Tanimura S, Kubota T, Kumagai K, Sano T, Yamaguchi T. Three-step esophagojejunal anastomosis with atraumatic anvil insertion technique after laparoscopic total gastrectomy. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(9):1520-5.
301. Beitler AL. UJ. Comparison of stapled and hand-sewn esophagogastric anastomoses. *Am J Surg.* 1998;175(4):337-40.
302. Ivanov D CR, Gvozdenovic L. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(5-6):333-8.
303. Kruschewski M rH, Pohlen U, et al. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2007(22):919-27.
304. Lee MR HC, Yoon SN, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2006(53):682-6.
305. Makela JT KH, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-side colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:653-60.
306. Enestvedt C, Sarah K, Thompson, Chang EY. Clinical review: healing in gastrointestinal anastomoses, part II. *Microsurgery.* 2006;26:137-43.
307. Inglin RA BG, Wagner OJ, Candinas D, Egger B. Insulin-like growth factor I improves aspects of mycophenolate mofetil-impaired anastomotic healing in an experimental model. *Br J Surg.* 2008;95(6):793-8.
308. Hayden DM FC, Keshavarzian A. The role of matrix metalloproteinases in intestinal epithelial wound healing during normal and inflammatory states. *J Surg Res.* 2011 Mar 26;15(168(2)):315-24.
309. Swan MC OD, Cassel OC, Coleman DJ, Williams N, Morrit DG, Giele HP. Randomized controlled trial of fibrin sealant to reduce postoperative drainage following elective lymph node dissection. *Br J Surg.* 2011;98(7):918-24.
310. Mooney E LC, Pu LL; ASPS/PSEF Technology Assessment Committee. T. The use of fibrin glue in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(3):989-92.
311. Bonanomi G PJ, McSteen F, Sachauer PR, Hamad GG. Sealing effect of fibrin glue on the healing of gastrointestinal anastomoses: implications for the endoscopic treatment of leaks. *Surg Endosc.* 2004;18(11):1620-4.
312. Hjortrup A NP, Christensen T, Sjøtoft E, Kjaergaard J. Rectal anastomosis with application of luminal fibrin adhesive in the rectum of dogs. An experimental study. *Dis Colon Rectum.* 1989;32(5):422-45.

313. Zilling TL JO, Walther BS. Ottosson A. Sutureless small bowel anastomoses: experimental study in pigs. *Eur J Surg.* 1999;165(1):61-8.
314. Fernandez Fernandez L TE, Tieso A. Randomized trial of fibrin glue to seal mechanical oesophagojejunal anastomosis. *Br J Surg.* 1996;83(1):40-1.
315. Silecchia G, Boru CE, Mouiel J, Rossi M, Anselmino M, Tacchino RM, et al. Clinical evaluation of fibrin glue in the prevention of anastomotic leak and internal hernia after laparoscopic gastric bypass: preliminary results of a prospective, randomized multicenter trial. *Obes Surg.* 2006 Feb;16(2):125-31.

9. RESUMEN EN INGLÉS.

ABSTRACT.

Introduction

Anastomotic leakage is the major complication after colorectal, oesophageal, gastric and obesity surgery. Despite recent advances in digestive surgery, anastomotic leakage is still, regrettably, a common surgical experience. A leaking anastomosis greatly increases the morbidity and mortality associated with the operation: it doubles the length of the hospital stay and increases the mortality as much as 8 to 10 fold. The aim of this study was to evaluate the efficacy of fibrin-based biological adhesives in the prevention of anastomotic leaks in the high risk digestive tract. Thus, a multicentre, prospective, randomised, controlled, and simple blind clinical trial was started in January 2007.

Material and methods

A study on the prevention of anastomotic healing defects by applying biological adhesives along the suture line began in January 2007, and included the hospitals, Gregorio Marañón, Universitario de San Carlos, and Hospital del Sureste, in Madrid. The enrolled patients were randomised to one of 2 groups: the study group in which the adhesive was applied to the suture line, and a control group in which it was not applied. The primary outcome of the study was the presence or absence of leaks. The trial was approved by the corresponding Clinical Research Ethics Committees and the Spanish Medicines Agency (AEMPS) and registered www.clinicaltrials.gov (NCT01306851).

Results

A total of 104 patients were recruited between January 2007 and November 2010, of whom 52 were randomised to the study group, and 52 to the control group. A total of 22 anastomotic leaks were recorded, of which 7 (13.4%) were in the study group, and 15 (28.8%) in the control group ($P=.046$). The leak risk index was 0.384, which means that there was a 61% reduction in leaks in the patients who had the fibrin-based biological adhesive applied. There were 3 (5.7%) further surgeries in the study group, compared to 12 (23%) in the control group ($P=.12$). On analysing the mortality, it was observed that 3 patients in the

study group and 4 patients in the control group died (5.7% vs. 7.7%, $P=.5$). No other significant differences were found as regards the type of suture, surgical time, or pre-surgical history, except that the use of drainages appeared to be a protective factor of anastomotic leak ($P=.041$), although the use or not of a drainage was not a controlled factor, but at the discretion of each surgeon. Independent risk factors for anastomotic leakage were: age (>65) ($p<0,05$), neurological disease ($p=0,013$), oral anticoagulant ($p=0,026$) and rectal surgery ($p=0,010$).

Conclusions

Our study demonstrates, significantly, that in the 104 patients in the study that fibrin based biological adhesives are capable of preventing anastomotic leaks in the high risk digestive tract, reducing the risk of leaks by 61% and a further surgeries.

Keywords: *biological adhesive, anastomotic dehiscence, Tissucol®, leak, leak prevention, growth factors.*